

**Reaktionen der Polyäthylenoxide
in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad
und sich hieraus für die Pharmazie
ergebende Folgerungen**

RAINER LANG

1967

REAKTIONEN DER POLYÄTHYLENOXIDE IN
ABHÄNGIGKEIT VOM POLYMERISATIONSGRAD
UND SICH HIERAUS FÜR DIE PHARMAZIE
ERGEBENDE FOLGERUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt

von

Rainer Lang

aus

Weilheim/Obb.

München 1967



Berichterstatter: 1. Prof. Dr. R. Springer
2. Prof. Dr. Dr. h.c. E. Bamann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1967

MEINEN LIEBEN ELTERN

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie in der Zeit von November 1964 bis Juli 1967 durchgeführt.

Die Anregung hierzu erhielt ich von Herrn Professor Dr. R. SPRINGER, der auch die Leitung der Arbeit übernahm und dem ich für die wertvolle Lenkung meiner Studien, die stete Anteilnahme und seinen Rat bei allen auftauchenden Fragen und Schwierigkeiten herzlich danke.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. Dr.h.c. E. BAMANN, Direktor des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, für die großzügige Förderung meiner Arbeit und das mir stets entgegengebrachte Interesse und Wohlwollen danken.

Mein Dank gilt auch allen Professoren, in deren akademischem Unterricht ich Anregung und Förderung erfuhr.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN	3
I. Solubilisation von Jod sowie Bildung von Jod- und Jodkaliumjodid-Komplexen	3
1. Polyäthylenoxid 300 als Lösungsvermittler für Jod im Vergleich zu Polyäthylenoxiden verschie- denen Polymerisationsgrades	3
2. Grenzen der Lösungsvermittlung von Polyäthylen- oxid 300	5
3. Die Bildung von KJ_3 -Komplexen	5
4. IR-spektralphotometrische Charakterisierung als Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe	9
II. Dialkyloxoniumsalze der Polyäthylenoxide mit Kobalt(III)cyanwasserstoffsäure	9
1. Zusammensetzung in Abhängigkeit vom Polymeri- sationsgrad	11
2. Erkennung der Komplexbildung am Äthersauerstoff.	12
III. Der Einfluß von Wasser und Elektrolyten der Alkali- und Erdalkaligruppe auf das Verhalten der Polyäthylenoxide	13
1. Wasseraufnahme der Polyäthylenoxide	13
2. Dehydratation der Polyäthylenoxide durch Elek- trolyte unter dem Einfluß der Temperatur	15
a. Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad	15
b. Der Einfluß des Kations	17
3. Isolierung von Polyäthylenoxiden aus wässriger Lösung durch Ausschüttelung und Perforation	18
IV. Fällungsreaktionen in Gegenwart von Bariumionen sowie Abfall des Oxonierungsgrades mit steigen- der Polymerisation	21

	Seite
1. Differenzierung der Polyäthylenoxide mit Reineckesalz	21
a. Zusammensetzung der Polyäthylenoxid-Ba-Reineckeatekomplexe	21
b. Lichtabsorption im ultravioletten Bereich...	23
c. Trennung eines Gemisches von festen und flüssigen Polyäthylenoxiden	23
2. Nachweis der Polyäthylenoxide über die Polyäthylenoxid-Ba-Quecksilberkomplexe	25
a. Fällung in wässrigem Medium	26
b. Reaktionen in nichtwässrigem Medium	27
c. Spektralphotometrische Charakterisierung des Komplexes	27
3. Quantitative spektralphotometrische Bestimmung der Polyäthylenoxide mit Hilfe ihrer Tetraphenylbor- bzw. Triphenylcyanobor-Ba-Komplexe...	28
4. Identifizierung von Polyäthylenoxiden neben Alkaloiden und organischen N-Basen als Pikrate.	33
5. Vergleichende Betrachtung der Eigenschaften von Polyäthylenoxiden und Polyäthylenimininen anhand ihrer Empfindlichkeit gegenüber Alkaloidfällungsreagenzien	34
V. Wasserstoffbrücken phenolischer OH-Gruppen an Äthersauerstoffe der Polyäthylenoxide	36
1. Reaktionen mit Phenolen in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad der Polyäthylenoxide	36
a. Turbidimetrische Erfassung von Polyäthylenoxiden mittels Mono- Di- und Trihydroxybenzolen	37
b. Umsetzung mit Brenzcatechinarsensäure in Anwesenheit von Erdalkalitionen	40
2. Nachweis der Assoziation von Phenol an Polyäthylenoxid	44
3. Die Zunahme der Alkoholyse von Acetylsalicylsäure mit dem Polymerisationsgrad der Poly-	

	Seite
Äthylenglykole sowie die Bedeutung der ent-	
standenen Salicylsäure für die Verschiebung	
des Reaktionsgleichgewichtes	46
a. Erarbeitung einer spektralphotometrischen	
Methode	46
b. Quantitative Ergebnisse der Verfolgung des	
Reaktionsablaufes	51
C. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	54
D. EXPERIMENTELLER TEIL	73
I. Beschreibung der Ausgangsmaterialien	73
II. Anordnung der Versuche	74
1. Solubilisierung von Jod und Bildung von Jod- und	
Jodkaliumjodid-Komplexen mit Polyäthylenoxiden..	74
2. Reaktionen mit Kobalt(III)cyanwasserstoffsäure..	76
3. Bestimmung der Dehydratationspunkte.....	76
4. Die Differenzierung verschiedener Polyäthylen-	
oxide mittels Reineckesalz	77
5. Nachweis der Polyäthylenoxide mittels ihrer	
Barium-Quecksilber-Komplexe	78
6. Quantitative Bestimmung anhand der Tetraphenyl-	
bor-Ba- bzw. Triphenylcyanobor-Ba-Komplexe	80
7. Fällungsreaktionen mit Pikrinsäure	81
8. Ermittlung der Empfindlichkeit von Alkaloid-	
fällungsreagenzien gegenüber Polyäthylenoxiden..	81
9. Reaktionen mit Phenolen	81
10. Nachweis der Assoziation von Phenol an Poly-	
äthylenoxid	82
11. Verfolgung der Alkoholyse von Acetylsalicylsäure..	84
E. ZUSAMMENFASSUNG	85
F. LITERATURVERZEICHNIS	87

A. EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Polyäthylenoxide finden in der Pharmazie als Arzneistoffträger in zunehmendem Maße Anwendung. Pharmakologisch günstige Eigenschaften im Einsatz als Lösungsvermittler, Salben- und Suppositoriengrundlagen führten zu einer Aufnahme in den 3. Nachtrag zum DAB6 und den Entwurf zum DAB7. Ihr Aufbau als Polyäther läßt die Polyäthylenoxide als chemisch weitgehend indifferente pharmazeutische Hilfsstoffe erscheinen. Es können jedoch gerade am Äthersauerstoff Wechselwirkungen auftreten, die in Arzneizubereitungen und bei der Analytik der Polyäthylenoxide Berücksichtigung erfordern. Gegenstand vorliegender Arbeit sind solche vom Grad der Polyoxäthylisierung abhängige Reaktionen der Polyäthylenoxide.

Gegenüber dem häufig gebrauchten Synonymon "Polyäthylenglykol(PEG)", welches die Substanzen als Diole kennzeichnet, wird hier der Bezeichnung "Polyäthylenoxid(PEO)" der Vorzug gegeben, die zwar den endständigen Hydroxylgruppen nicht Rechnung trägt, umsomehr aber den Polyäthercharakter hervorhebt. Hat jedoch die alkoholische OH-Gruppe am Reaktionsablauf teil, so scheint die Bezeichnung Polyäthylenglykol gerechtfertigter.

Wenngleich manche Unverträglichkeit mit Polyäthylenoxiden bekannt ist, so hat man sich bisher noch wenig mit einer theoretischen Begründung oder einer möglichen Abhängigkeit vom Grad der Polymerisation befaßt(vergl. hierzu auch Kommentar zum 3. Nachtrag DAB6, sowie(?)). Die quantitative Erfassung geringer Mengen und besonders eine Differenzierung von Gemischen verschiedenpolymerer Polyäthylenoxide bereitet Schwierigkeiten, da die Fällungsreaktionen stöchiometrischen Gesetzen nicht zu gehorchen scheinen.

Zweck vorliegender Arbeit ist es, zur Klärung folgender Fragen beizutragen:

1. Bestehen Beziehungen zwischen Hydratation und Komplexbildung in Abhängigkeit von der Polymerisation der Polyäthylenoxide?
2. Zu welchen Reaktionen außer den bereits bekannten sind die Polyäthylenoxide befähigt und welches Interesse für die Pharmazie kommt ihnen zu?
3. Inwieweit lassen sich polymerhomologe Polyäthylenoxidgemische quantitativ trennen?
4. Führt das Modell der Helixstruktur der Polyäthylenoxide zu neuen Deutungen des Reaktionsverhaltens?
5. Sind anhand von Versuchsergebnissen allgemeingültige Voraussagen über Wechselwirkungen mit Komplexbildnern unter Berücksichtigung des Polymerisationsgrades der Polyäthylenoxide möglich?
6. Welche Erkenntnisse lassen sich aus den beobachteten Wechselwirkungen im Hinblick auf die pharmazeutische Verwendung der Polyäthylenoxide als Arzneistoffträger gewinnen?

B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

I. Solubilisation von Jod sowie Bildung von Jod- und Jodkaliumjodid-Komplexen.

1. Polyäthylenoxid 300 als Lösungsvermittler für Jod im Vergleich zu Polyäthylenoxiden verschiedenen Polymerisationsgrades.

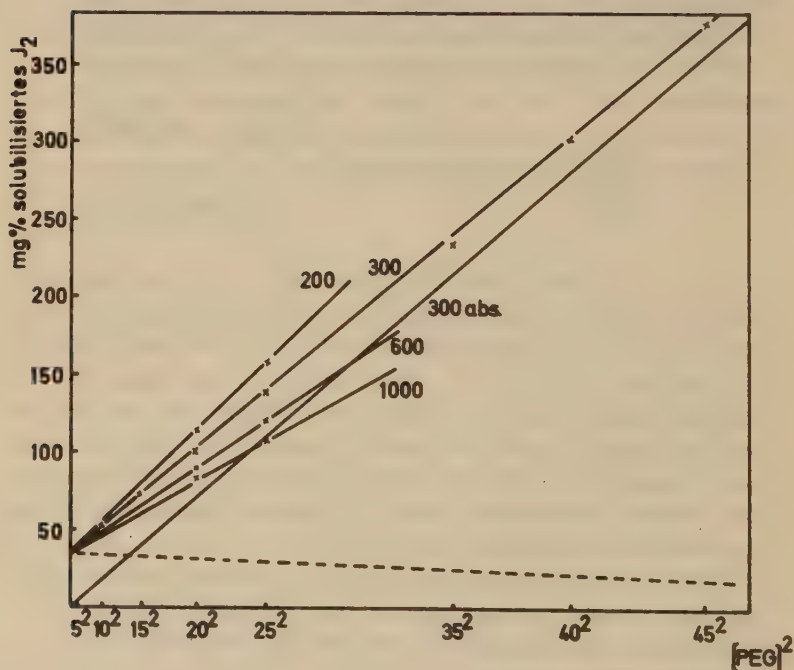
Zum Unterschied von Äthylenglykol und Glycerin weisen Polyäthylenoxide (PEO) bereits in verhältnismäßig geringer Konzentration ein gutes Lösungsvermögen für Jod auf, das prozentual mit der PEO-Konzentration steigt. Die Zunahme der Löslichkeit wird hierbei durch den Differentialquotienten ausgedrückt, dessen Integral eine direkte Abhängigkeit vom Quadrat der PEO-Konzentration ergibt.

$$\frac{d[J_2]}{d[PEO]} = k \cdot [PEO]; \quad \int d[J_2] = k \cdot d[PEO]^2$$
$$[J_2] = k' \cdot [PEO]^2$$

Die Löslichkeit von Jod ist somit eine Funktion des Quadrats der PEO-Konzentration, wie sich anhand der graphischen Darstellung in Abhängigkeit von der Konzentration zeigen läßt (Abb.1). Die durch den Nullpunkt gehende Gerade demonstriert die absolute Löslichkeit von Jod in PEO 300 abzüglich der im anteiligen Wasser. Hierbei wird auch erkenntlich, daß die niedermolekularen PEO gegenüber Jod bessere Solventien sind als die mit höherem Molekulargewicht. Die Tatsache, daß sich Jod in PEO-Wasser-Systemen mit PEO niedrigen Molekulargewichts rascher als bei solchen mit hoher Polymerisation löst, macht im letzteren Falle eine Schüttelzeit von 18 Stunden erforderlich. Bei höheren Konzentrationen - über 50 % hinaus - verlieren die

erwähnten Beziehungen ihre Gültigkeit und wasserfreies PEO 300 löst schließlich Jod bis zu $\frac{1}{4}$ seines Eigengewichtes. Hier ist das PEO nicht oder nur teilweise hydratisiert, sodaß die komplexe Anlagerung an einen Äthersauerstoff wesentlich erleichtert wird und reines wasserfreies PEO 300 schließlich bis zu 25% Jod zu solvatisieren vermag. Solche Lösungen lassen sich allerdings nicht mit Wasser ohne Auftreten einer Trübung oder eines Niederschlages verdünnen. Die Tendenz der Hydratbildung

Abb.1 Die Löslichkeit von Jod in Abhängigkeit von der Konzentration und dem Polymerisationsgrad der PEO.



aller PEO ist stärker als die Komplexbildung mit Jod. Die Affinität von Jod zu PEO kann folgendermaßen demonstriert werden: Eine Lösung von Jod in Petroläther verliert beim Anschütteln mit unverdünntem PEO 300 sofort ihre violette Farbe, es entsteht ein brauner PEO-Jod-Komplex. Versetzt man jetzt das Reaktionsgemisch mit Wasser, so finden an den mit Jod besetzten Äthersauerstoffatomen Verdrängungsreaktionen statt, die Braunfärbung der PEO verschwindet und das entbundene Jod löst sich wieder als nicht solvatisiertes Jod unter charakteristischer Färbung des Petroläthers. Dieser Versuch demonstriert die Rolle, welcher einer Hydrathülle, mit welcher sich die Polyäthylenoxide unter geeigneten Verhältnissen umgeben, zukommt, er erklärt aber auch die beschränkte Wasserlöslichkeit des Jods in PEO-Wasser-Systemen, welche auf eine Konkurrenzreaktion der beiden Reaktionspartner des Polyäthylenoxids hinausläuft.

2. Grenzen der Lösungsvermittlung von Polyäthylenoxid 300.

Neben der Solubilisierung ist in PEO-Wassergemischen im Konzentrationsbereich von etwa 10-40% PEO eine Umsetzung überschüssig zugesetzten Jods an der Ausbildung eines dunkelbraunen, nicht löslichen Reaktionsproduktes erkennbar. Die Tendenz zur komplexen Fällung gerade in diesem mittleren Konzentrationsbereich ist ebenfalls anhand der Hydratbildung des Polyäthylenoxids erklärbar (s. Diskussion). Die Fällung ist gut beständig und das komplex gebundene Jod zeigt einen hohen Dampfdruck.

3. Die Bildung von KJ_3 -Komplexen.

Die Fällungstendenz der Jod-PEO-Komplexe wird wesentlich durch die Anwesenheit von Alkaliionen erhöht. Bei einem Versuch, KJ_3 -Lösungen in PEO-Salben Grundlagen einzuarbeiten, wurde diese Inkompatibilität

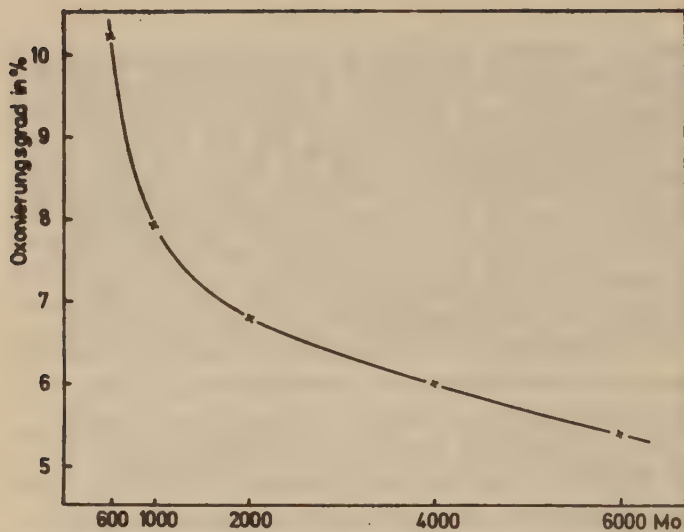


Abb.2 Prozentsatz der mit KJ_3 besetzten Äthersauerstoffatome (Oxonierungsgrad) in Abhängigkeit vom Molekulargewicht der Polyäthylenoxide.

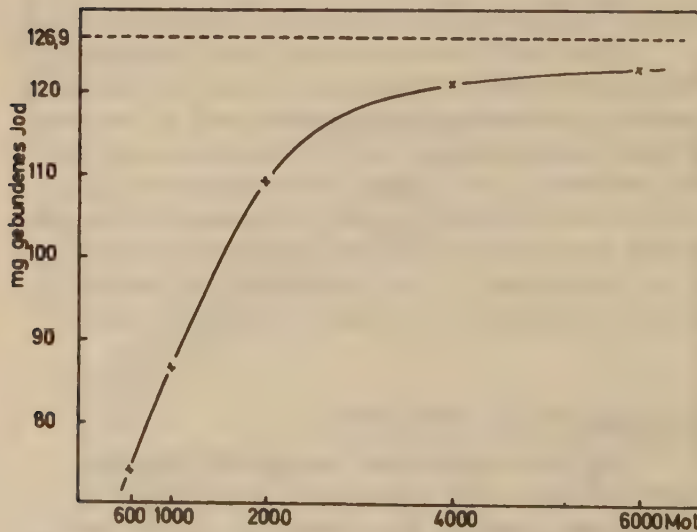


Abb.3 Die Abhängigkeit der Komplexbildung vom Molekulargewicht bei konstanter KJ - und J_2 -Konzentration.

erstmals erkannt.

Die "Polyoxonierung" stellt eine Zeitreaktion dar, wobei sich ein Gleichgewicht einstellt. Der komplex gebundene Jod-Anteil nimmt bei steigendem Molekulargewicht der PEO Hand in Hand mit dem Gewicht des Gesamtkomplexes zu (Abb.3). Bei PEO 6000 z.B. ist die Reaktion soweit fortgeschritten, daß hier 96,5 % des zur Verfügung stehenden Jods gefällt werden.

Die Gewichtszunahme der Komplexfällung bei steigender Polymerisation steht im Einklang mit nahezu allen Fällungsmitteln, die mit PEO reagieren. Diese Tatsache besagt aber nun nicht, daß bei den hochmolekularen PEO proportional mehr Äthersauerstoffe pro Molekül besetzt sind. Das Gegenteil ist der Fall, denn hier stehen pro g. Einwaage durch den geringeren Anteil an $\text{CH}_2\text{-OH}$ -Endgruppen mehr Äthersauerstoffe zur Verfügung. So ist bei PEO 6000 der Oxonierungsgrad nur mehr halb so groß wie bei PEO 600 (PEO 6000 = 5,4; PEO 600 = 10,2) (Abb.2). Der Kurvenverlauf ist dabei nicht linear und entspricht Ergebnissen, die auch bei Untersuchungen mit Phosphormolybdänsäure gefunden wurden (75).

Tab.1 Zusammensetzung der PEO-KJ₃-Komplexe in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad der PEO unter den gewählten Bedingungen.

Molekulargewicht	Polymergrad	KJ ₃ -PEO-Kompl. mg	Mol.gew. des Kompl.
6000	135	397	9061
4000	90	358	6268
2000	45	287	3285
1000	22	204	1729
600	13	140	1157

Da bei vorliegender Versuchsanordnung weder PEO noch Jod quantitativ gefällt werden, ist es unzweckmäßig, eine genaue Endformel zur Berechnung des Molekulargewichtes zu erstellen. Eine allgemeine Beziehung ist hier vorzuziehen, nach der unter Berücksichtigung des Polymerisationsgrades und des sich aus der Zusammensetzung des Komplexes ergebenden Oxonierungsgrades das Molekulargewicht errechnet werden kann:

$$\text{Mol.gew.}_{\text{Komp.}} = \text{HO-CH}_2 - \left[(\text{KJ}_3)^{\frac{n \cdot x}{100}} (\text{CH}_2\text{-O-CH}_2)_n \right] \text{-CH}_2\text{-OH}$$

$$= 42 nx + 44 n + 62$$

n = Polymerisationsgrad

x = Oxonierungsgrad

Um die Komplexbildung bei wechselnden Molekulargewichten verfolgen zu können, ist die Wahl geeigneter Ausgangskonzentrationen sowohl an KJ als auch an J_2 entscheidend. So bildet bei gleicher KJ-Konzentration PEO 6000 bei geringer Jodzugabe bereits Fällungen, während sich bei PEO 600 durch die erhöhte Hydratbildung das Jod noch gut komplex gelöst hält. (Ermittelte Optimalbedingungen siehe exp.Teil)

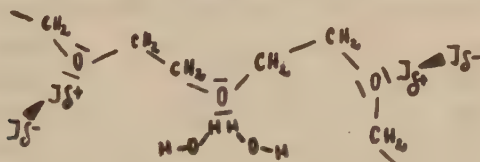
Die Konzentration ist so gewählt, daß einerseits mit der vorgelegten Menge Jod PEO aller Molekulargewichte Fällungen ergeben und andererseits durch das $\text{J} : \text{KJ}$ -Verhältnis 1:10 eine Gewähr für die Bildung eines KJ_3 -Komplexes besteht. Dabei ist auch eine Beobachtung von GUTTMANN und HIGUCHI (31) berücksichtigt, wonach sich bei geringer KJ und hoher J_2 -Konzentration reversibel aus einem anfangs braunen ein schwarzer Komplex bildet, der eine andere Zusammensetzung aufweist.

Nicht bestätigt kann die Behauptung von HIGUCHI werden, daß grundsätzlich auf jeden 10.Äthersauerstoff ein KJ_3 -Anteil kommt. Der bei den eigenen Untersuchungen beobachtete Einfluß des Polymerisationsgrads blieb unberücksichtigt.

4. IR-spektralphotometrische Charakterisierung als Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe.

Mit Polyäthylenoxiden erfährt sowohl solubilisier-
tes als auch komplex gebundenes Jod eine Polarisierung,
wie sich spektralphotometrisch anhand des Nachweises einer
Dipoländerung am Äthersauerstoff zeigen läßt (Abb.5).
Gegenüber reinem PEO 300 tritt im Jod-PEO-Komplex sowie
im KJ_3 -PEO-Komplex eine bathochrome Verschiebung der
Ätherbande von 1125cm^{-1} nach 1110cm^{-1} auf. Sehr auffallend
ist auch die Änderung der Bandenbreite. Nach BRIEGLEB (11)
liegen hier (n,σ)-Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe vor.
Die Bindung ist infolgedessen lokalisiert, nämlich am
elektronenspendenden Sauerstoff (Abb.4).

Abb.4 Jod-PEO-Komplex partiell hydratisiert.



Bei derartigen Komplexen können Frequenzverschiebungen
im IR-Spektrum beobachtet werden, wie am Beispiel des Jod-
Pyridin-Komplexes festgestellt wurde. Auch in Lösungen von
Diäthyläther in mit J_2 gesättigten inneren Lösungsmitteln
wurde eine Veränderung der Ätherbande beobachtet (29).

II. Dialkyloxoniumsalze der Polyäthylenoxide mit Kobalt(III)cyanwasserstoffsäure.

Die Erkennung der basischen Eigenschaften des Sauer-
stoffs sowie Fällungen verschiedener Äther mit Kobalt(III)-
cyanwasserstoffsäure gehen auf die grundlegenden Arbeiten
von BAEYER und VILLIGER (3) zurück. Diese Komplexsäure zeich-
net sich gegenüber der Hexacyano-eisen(II)säure durch ihre
leichtere Löslichkeit und größere Beständigkeit aus, die auch
die Anwendung konzentrierter Salzsäure gestattet.

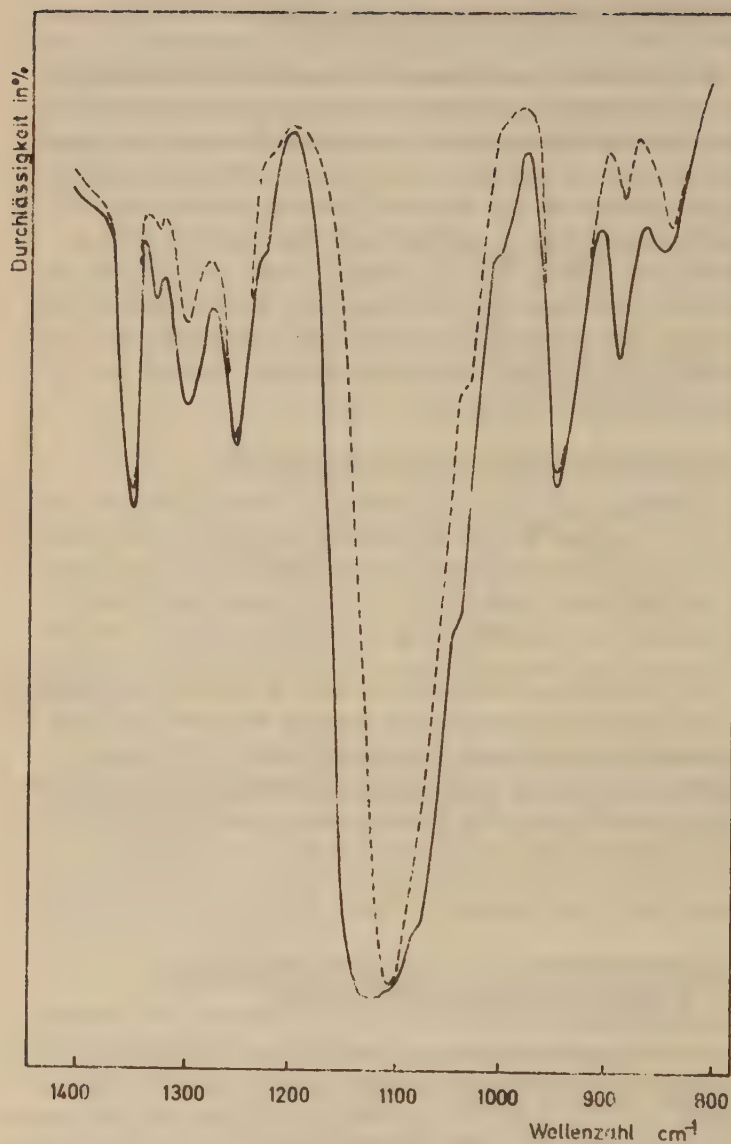


Abb.5 Infrarotspektrum des PEO 300 (—) und des J_2 -PEO-Komplexes (----).

1. Zusammensetzung in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad.

Versetzt man eine 1 %ige PEO-Lösung mit der gleichen Menge konzentrierter Salzsäure und anschließend tropfenweise mit Kobalt(III)cyanwasserstoffsäure $H_3[Co(CN)_6]$, so entstehen mit PEO-Lösungen von einem Molekulargewicht 1000 weiße, flockige Fällungen, die jedoch beim Verdünnen mit Wasser leicht wieder in Lösung gehen können. Die über Kaliumhydroxid getrockneten Fällungen reagieren in Lösung stark sauer und weisen Schmelzpunkte auf, die mit zunehmendem Molekulargewicht der eingesetzten Polyäthylenoxide analogen der Reinsubstanzen ansteigen. Tab. 2

Mol.gew. der PEO	Fp. der reinen PEO °C	Fp. der PEO- Komplexe °C
1000	36,5 - 39,5	98 - 100
2000	48 - 52	105 - 107
4000	53 - 56	106 - 108
6000	58 - 60	108 - 110
20000	60 - 64	112 - 114

Die so entstandenen Dialkyloxoniumsalze sind als makromolekulare Ätherate sehr beständig. Sie bilden gegenüber anderen Oxoniumverbindungen und auch gegenüber den aus den Alkoholen entstehenden Monoalkyloxoniumsalzen - wie KLAGES (38) feststellte - eine Ausnahme. Niedermolekulare PEO-Lösungen reagieren allerdings nicht mehr sichtbar, so daß diese Reaktion bei Einhaltung oben angegebener Konzentrationsverhältnisse zu einer Molekulargewichtsabgrenzung beitragen kann. Die Entstehung der Fällungen ist temperaturabhängig; die Reaktion verläuft nur bei hohen Konzentrationen an Säure sowie Fällungsreagenz quantitativ. Die Verbindungen sind infolge ihres Salzcharakters in Alkohol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol unlöslich. Hervorzuheben

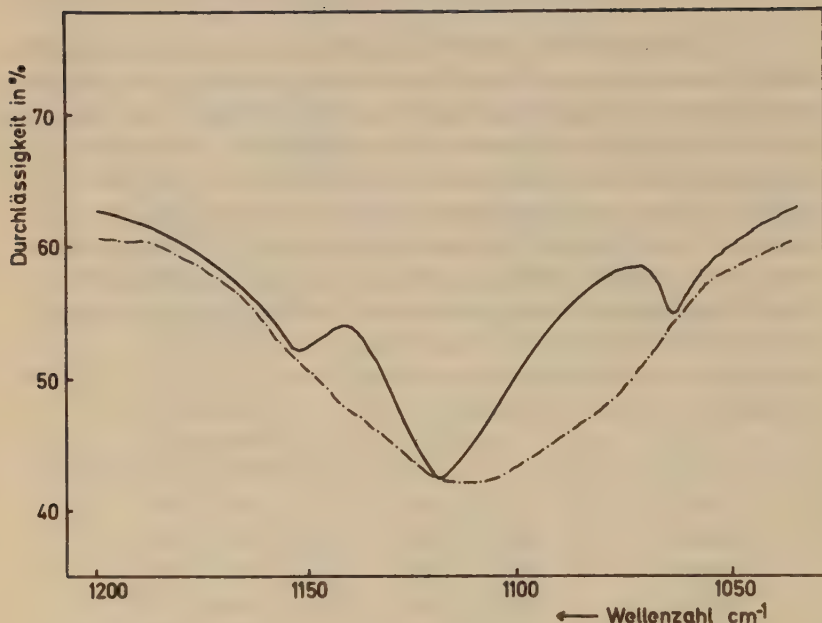


Abb.6 IR-Absorption der PEO-Gerüstschiwingung im Bereich der Ätherbande bei hoher Skalenspreizung.

— PEO 2000; --- PEO 2000-H₃[Co(CN)₆]-Komplex

ist jedoch die Tatsache, daß im Gegensatz zu allen anderen PEO-Fällungsreagenzien Kobalt(III)cyanwasserstoffsäure mit Polymin^(R) (siehe Seite 68) und anderen N-Basen nicht reagiert.

2. Erkennung der Komplexbildung am Äthersauerstoff.

Die scharf abgegrenzte Ätherbande von PEO 2000 bei 1118 cm⁻¹ ist beim PEO 2000-H₃ Co(CN)₆-Komplex einer sehr breiten unspezifischen Bande gewichen (Abb.6). Diese Erscheinung veranschaulicht die Tatsache, daß in der Makromolekel PEO nicht jeder Äthersauerstoff oxoniumartig gebun-

den vorliegt. Es wechseln vielmehr freie Äthersauerstoffe und Oxoniumsauerstoffe ab. Darüberhinaus zeichnen sich Äther aber noch durch die Möglichkeit aus, über Wasserstoffbrücken einen zweiten Äthersauerstoff nach folgendem Schema zu binden (38):



Der zweite Äthersauerstoff kann bei einer PEO-Kette aus räumlichen Gründen nur von einem zweiten Makromolekül stammen. Die verhältnismäßig hohe Stabilität der Oxoniumverbindung wäre hieraus erklärlich. Alle drei genannten Zustandsformen - freier Äthersauerstoff, Oxoniumsauerstoff und Brückenbindungen an Äthersauerstoffe - bedingen die breite Gerüstschrwingung der Ätherbande des PEO-Komplexes.

III. Der Einfluß von Wasser und Elektrolyten der Alkali- und Erdalkaligruppe auf das Verhalten der Polyäthylenoxide.

1. Wasseraufnahme der Polyäthylenoxide.

Polyäthylenoxide mit einem ursprünglichen Wassergehalt von 0,3 - 0,5 % nehmen bei Lagerung unter den Bedingungen 65 % rel. Luftfeuchtigkeit und 20 ± 1 °C beträchtliche Mengen Wasser auf. Auch hier zeigt sich eine starke Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad. So hat innerhalb von 10 Tagen, die zur Ermittlung eines Gleichgewichtszustandes erforderlich sind, das niedermolekulare PEO 200 etwa 24 %, das hochmolekulare PEO 6000 aber lediglich unter 1 % Wasser aufgenommen (Abb. 7,8). Oligomere Glieder (Kurven 1,2,3) übertreffen die polymeren bei weitem in ihren hygroskopischen Eigenschaften.

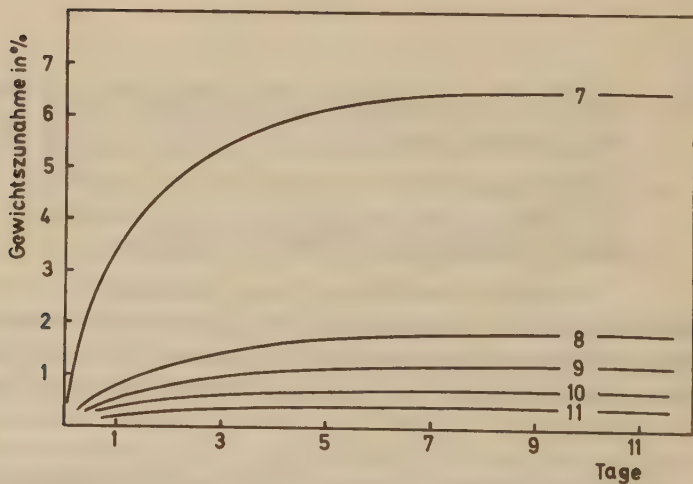
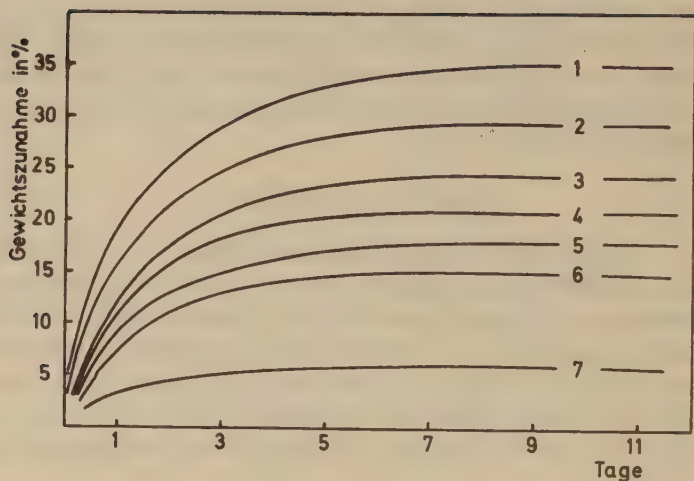


Abb. 7, 8 Wasseraufnahme verschiedenmolekularer Polyäthylenoxide bei 65% rel.F. in einem auf $20 \pm 1^\circ\text{C}$ klimatisierten Raum bis zum Gleichgewicht.
 Diäthylenglykol(1), Triäthylenglykol(2), PEO 200(3)
 PEO 300(4), PEO 400(5), PEO 600(6), PEO 1000(7),
 PEO 1500(8), PEO 2000(9), PEO 4000(10), PEO 6000(11).

Noch höhere rel. Luftfeuchtigkeit führt erwartungsgemäß zu einer Steigerung der Hydratation. Bei 80 - 90 % rel. F. nehmen schließlich selbst hochmolekulare PEO (z.B. Mol.gew. 4000 - 6000) 35 - 40 % ihres Gewichtes an Wasser auf (18). Diese hydrophile Eigenschaft kann unter den gegebenen Bedingungen zu einer Verflüssigung der PEO führen.

Aus den eigenen Ergebnissen ergibt sich die praktische Folgerung, daß die Wasseraufnahme der PEO mit einem Mol.gew.

< 1500 nicht mehr ins Gewicht fällt.

Die Abnahme der Hygroskopizität erfolgt kontinuierlich und nicht stufenweise, d.h., daß auch die Raumstrukturänderungen einem fließenden Übergang unterliegen müssen (siehe Diskussion).

2. Dehydratation der Polyäthylenoxide durch Elektrolyte unter dem Einfluß der Temperatur.

Ein einfach bestimmbares Maß des hydrophil-lipophilen Verhältnisses eines Moleküls ist die Bestimmung des Trübungspunktes beim Erwärmen wässriger Lösungen. Diese Trübungen, die in der Regel reversibel sind, dienen auch als einfacher qualitativer Nachweis für die Anwesenheit von Äthylenoxid-Addukten. Bei hohem Äthylenoxidgehalt mancher Addukte und bei reinem PEO kommt es jedoch vor, daß die sog. Erwärmungsprobe versagt, da die Lösungen bis zum Siedepunkt klar bleiben. Hier wirkt sich ein Zusatz von 10 % Natriumchlorid günstig aus (27). Verschwindet die nach Elektrolytzusatz nun eintretende Trübung beim Abkühlen wieder, so ist auf einen hohen Gehalt an Äthylenoxid im Tensidmolekül zu schließen. Temperatursteigerung bedingt also eine Dehydratation, da die Hydratation ein exothermer Prozeß ist.

a. Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad.

Die sich durch eine Trübung des Reaktionsgemisches ergebende Dehydratation der PEO hängt von der vorgelegten Konzentration, dem Polymerisationsgrad sowie der Art und Menge des Elektrolyten ab. Bei der Beobachtung der Dehydratationspunkte in n/1 Natriumsulfatlösung ist erwartungsgemäß eine Abhängigkeit von der molaren Konzentration zu beobachten (Abb.9).

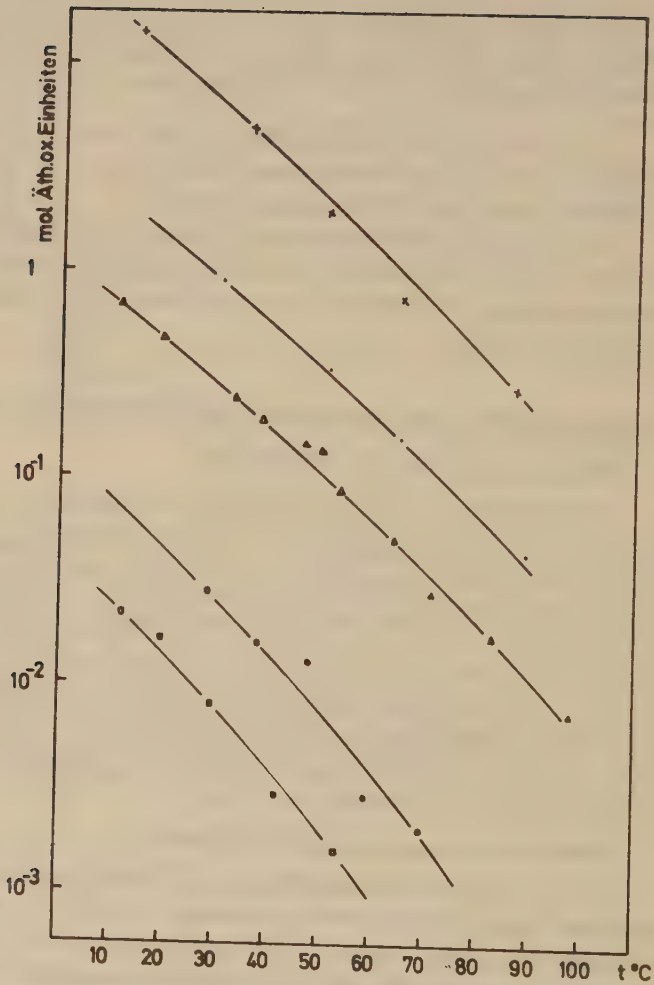


Abb.9 Dehydratationspunkte der Polyäthylenoxide
in n/1 Natriumsulfatlösung.

—x— PEO 1000 —•— PEO 4000
—x— PEO 1500 —•— PEO 6000
—x— PEO 2000

Oberhalb jeder gegebenen Kurve resultiert ein Zweiphasensystem. Polyäthylenoxide mit kürzerer Kette erfordern eine wesentlich höhere Konzentration, die z.B. bei PEO 6000 100 mg/L, bei PEO 1000 aber bis zu 100 g/L beträgt, eine Tatsache, die nicht allein der erhöhten Endgruppenzahl kurzkettiger PEO zugeschrieben werden kann.

Bei der Herstellung der Lösungen in Gewichtsprozenten ergäbe sich in einer homologen PEO-Reihe von den niedermolekularen zu den hochmolekularen PEO eine stetig abfallende Molarität. Daher erfolgt die Angabe der PEO-Konzentration in mol Äthylenoxideinheiten ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ = 44 g/L), wobei der molare Anteil der CH_2-OH -Endgruppen, der mit zunehmender Polymerisation rasch abnimmt, abgerechnet wird.

b. Der Einfluß des Kations.

Die Wahl des Kations ist entscheidend für die Dehydratation der Polyäthylenoxidkette. Das Anion spielt dabei eine untergeordnete Rolle, Chloride reagieren ähnlich wie Nitrate, jedoch übertreffen die Basen neutral reagierende Elektrolyte.

Tab.3 Dehydratation von PEO 6000.

1.) Alkali- und Erdalkalichloride

(Konz. PEO = 20 %ig; Elektrolyt = 1,6 molar)

Kation	Na^+	K^+	Mg^+	Ca^+	Sr^{++}	Ba^{++}	Zn^{++}	Cd^{++}
Temp. °C	78,8	76,3	93,7	88,7	86,6	96,6	100	100

2.) Alkali- und Erdalkalibasen (Konz. PEO = 20 %ig;

Alkalibasen = 1,6 molar, Erdalkalibasen gesättigte Lösung)

Base	NaOH	KOH	$\text{Ca}(\text{OH})_2$	$\text{Ba}(\text{OH})_2$
Temp. °C	10,5	35,6	100	100

Polyäthylenoxide werden bei unterschiedlichen Temperaturen von den angewandten Salzen außer denen der Elemente der zweiten Nebengruppe sowie von Natron- und Kalilauge aus ihren wässrigen Lösungen ausgeschieden, jedoch nicht von Kalk- und Barytwasser.

Äthylenoxid-Addukte reagieren offenbar in ähnlicher Weise. DOSCHER, MYERS und ATKINS (21) beobachteten bei Untersuchungen von Äthylenoxid-Addukten wie Triton X-100 (9-10-Äto-Isocetylphenol), daß Alkaliionen in erhöhtem Maße die Dehydratation begünstigen. Erdalkaliionen, die durch ihre relativ hohe Hydratationswärme und Elektronendichte gegenüber Alkaliionen in der Regel leichter koagulierend wirken, zeigten mit Äthylenoxid-Addukten (15, 21, 41) sowie nach eigenen Versuchen mit reinen Polyäthylenoxiden ein gegen- teiliges Verhalten.

3. Isolierung von Polyäthylenoxiden aus wässriger Lösung durch Ausschüttelung und Perforation.

Unter Ausnützung zweier physikalisch-chemischer Eigenschaften der PEO konnte eine Isolierung aus wässriger Lösung und damit auch eine Trennung von Salzen, Kohlehydraten, Eiweißstoffen, Sulfonamiden u.a. erarbeitet werden.

Bei der Reaktion der PEO mit Wasser können sich zwei elektromere Grenzformen bilden:



Aus dem schwach kationischen Verhalten der PEO in wässriger Lösung dürfte der rechts dargestellten Beziehung ein nicht unerheblicher Prozentsatz zukommen (30,88). Diese chemische Reaktion mit dem Lösungsmittel ist der Grund, warum sich Polyäthylenoxidderivate aus wässriger Lösung mit den einfachen Analysemethoden nicht ausschütteln lassen. Die Methode nach KREUZKAMP (40) versagt bei wässrigen Lösungen.

Bei erhöhter Temperatur ist nach Elektrolytzusatz eine Ausschüttelung von PEO mit n-Butanol möglich. Die Eigenschaften dieses Alkohols (K_p 116-117 °C) erweisen sich als günstig. Eine Temperaturerhöhung wirkt sich auch entscheidend

auf die Löslichkeit von Polyäthylenoxiden in Alkoholen aus. Die Löslichkeit, besonders die höher polymerisierter PEO wird dabei gesteigert.

Löslichkeit von PEO in n-Butanol in Abhängigkeit von der Temperatur

Temp.	PEO 300	PEO 1500 %	PEO 4000 %
25 °C	+	ca. 2,5	ca. 0,03
60 °C	+	+	+

(+ in jedem Verhältnis mischbar)

Bei Verwendung einer wässrigen Lösung, die 1 g PEO 2000 und 10 g K_2CO_3 in 100 ml enthält, wird nach nur dreimaligem Ausschütteln mit je 50 ml n-Butanol bei 60°C folgendes Ergebnis erzielt:

Fraktion Nr.	Rückstand g	PEO %
I	0,965	96,5
II	0,032	3,2
III	0,003	0,3

1,000

100,0

Es ist also möglich, Polyäthylenoxide nach Zusatz von z.B. Kaliumcarbonat in der Wärme quantitativ aus ihren wässrigen Lösungen auszuschütteln. Für die praktische Durchführung genügt dazu bereits ein Erwärmen des Scheidetrichters über dem Dampfbad. Die verbleibende wässrige Lösung gibt mit den üblichen Fällungsreagenzien keine Reaktion. Undissoziierte Arzneistoffe einschließlich der Alkaloidbasen gelangen ebenfalls in n-Butanol, können aber mit Hilfe der Vakuumsublimation nach REICHERT (67) abgetrennt werden.

Noch günstiger liegen die Verhältnisse bei Anwendung eines Perforators.

Bei Verwendung von Flüssigkeitsperforatoren für Lösungsmittel, die spezifisch leichter als die abgebende Lösung sind, z.B. nach KUTSCHER und STEUDEL (43), wird die zu extrahierende Flüssigkeit durch das Extraktionsmittel erwärmt. Die wässrige Lösung wird infolge der Temperaturerhöhung bald trübe. Am Schwächerwerden und Verschwinden dieser Trübung läßt sich der Gang der Extraktion gut verfolgen.

Bei der Perforation einer Lösung von 5 g PEO 2000 in 150 ml Wasser, die mit 15 g K_2CO_3 versetzt ist, erfolgt mit 100 ml n-Butanol die Trennung innerhalb von 6 Stunden. Die wässrige Lösung ist frei von Polyäthylenoxid.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß PEO und ganz besonders Polyoxäthylate in heißem Wasser schlechter löslich sind als in Wasser von niedrigerer Temperatur. So erkannten bereits CHWALA und MARTINA (14), daß bei Erhöhung der Temperatur die Wasserstoffbrücken gelockert oder ganz aufgespalten werden. Damit ist aber der nicht hydratisierte Polyäther, wie er in der wasserfreien Substanz vorliegt, zurückgebildet. Er hat seine Löslichkeitsvermittelnde Wasserstoffbrücke bzw. Hydroxylgruppe verloren. Bei Polyoxäthylaten mit kürzeren Äthylenoxiddketten tritt diese Dehydratation in Form einer Eintrübung sichtbar in Erscheinung. Bei reinem PEO dagegen erfolgt sie gar nicht oder nur in hochkonzentrierten Lösungen. Fügt man jedoch zu der Lösung von reinem PEO Alkaliionen, so tritt durch einen "salting-out-effect" rasch eine Trübung oder Phasentrennung selbst bei niedrigen PEO-Konzentrationen ein (21). Eine Temperaturerhöhung verbunden mit einem Zusatz von Alkaliionen äußert sich somit günstig in einer Änderung des Verteilungsverhältnisses zu Gunsten der org. Phase bei einem Extraktionsprozeß.

IV. Fällungsreaktionen in Gegenwart von Bariumionen sowie Abfall des Oxonierungsgrades mit steigender Polymerisation.

Unter allen Elektrolyten erweisen sich Bariumionen als besonders geeignet. Bariumionen reagieren in der auf Seite 62 dargestellten Art mit PEO.

1. Differenzierung der Polyäthylenoxide mit Reineckesalz.

a. Zusammensetzung der PEO-Ba-Reineckeat-Komplexe.

Während Ammoniumreineckeat mit Ba^{2+} -Ionen nicht sichtbar reagiert, bildet sich bei Anwesenheit von PEO der Molekulargewichte 200 - 20000 eine flockige, seidig glänzende, rosa Fällung. Mit steigendem Molekulargewicht der PEO wird sie grobkörniger. Infolge hoher Hydratation (73) der niedermolekularen PEO verläuft die Ausfällung jedoch erst mit PEO

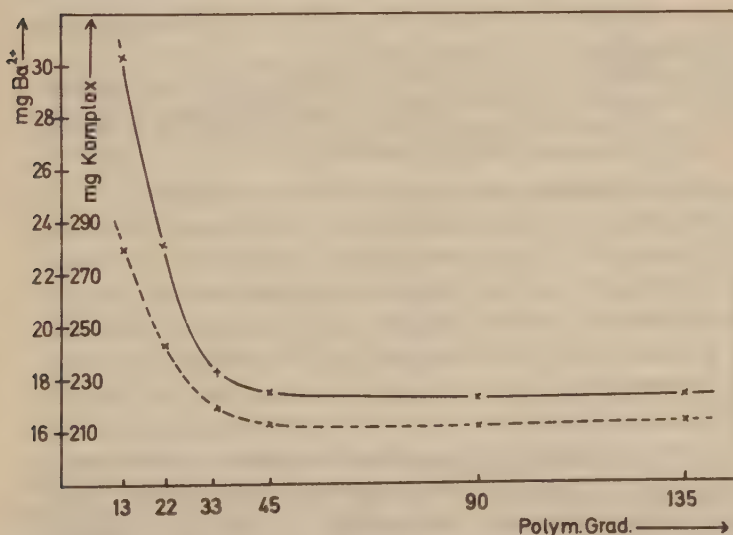


Abb. 10 Die Bildung von PEO-Ba-Reineckeaten in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad der PEO. Verwendung von 100 mg PEO.

----- Gewicht des Komplexes
 ————— Bariumgehalt des Komplexes

von einem Polymerisationsgrad 13 (Mol.gew. 600) aufwärts bei einem Überschuß von Ammoniumreineckeat und Bariumnitrat quantitativ. Die beständigsten Komplexe liefern die Kationen der zweiten Hauptgruppe des Periodensystems, wobei die Beständigkeit mit steigendem Atomgewicht zunimmt. Die Nebengruppenelemente reagieren von sich aus mit Reineckeat.

Die Komplexe zeigen eine lineare Abhängigkeit ihres Gesamtgewichtes (ber. auf die Ausgangsmenge PEO) und des Bariumgehaltes vom Polymerisationsgrad. Bei niedermolekularen PEO ist diese Beziehung infolge Lösungstendenz der Reaktionsprodukte nicht mehr gegeben. Mit steigendem Molekulargewicht nehmen Gewicht sowie Barium-Gehalt der Komplexe und damit der prozentuelle Anteil der besetzten Sauerstoffatome (= Oxonierungsgrad nach WURZSCHMITT (88)) ab (Abb. 10).

Tab.4 Eigenschaften der PEO-Ba-Reineckeate in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad des Polyäthylenoxids.

Polymer- Grad etwa	Komplex- gew. mg	Gehalt an Ba mg	Mol.verhältnis Ba/Reineckeat	Oxonie- rungs- grad
	bei Verwendung von 100 mg PEO			
135	213,2	17,34	0,44	5,6
90	211,8	17,27	0,44	5,6
45	213,9	17,53	0,44	5,8
33	218,6	18,32	0,44	6,1
22	242,7	23,17	0,47	7,9
13	279,5	30,28	0,49	10,8

Die Verwendung des Ammoniumreineckeats erstreckte sich bisher vorwiegend auf die quantitative Erfassung von Schwermetallionen (Hg, Cu, Cd) und stickstoffhaltigen organischen Basen, besonders Alkaloiden, Antibiotika, Lokalanästhetika, Sulfonamiden und Antihistaminika (46). POETHKE und GEBERT (65) ermittelten optimale Bedingungen der Fällung

von Alkaloiden und synthetischen Basen. In der Tensidanalyse wird das Reineckeatanion erstmalig von WILSON (86) zur Fällung von quartären Kationtensiden herangezogen. Im Zusammenhang mit PEO weist HUMMEL (36) lediglich darauf hin, daß bei der Bestimmung von Kationtensiden mittels anionaktiver Reagenzien wie Wolframatphosphat oder Reineckeat in den meisten Fällen Äthylenoxid-Addukte stören.

b. Lichtabsorption im ultravioletten Bereich.

Die PEO-Ba-Reineckeate-Komplexe zeigen weitgehend Kongruenz mit dem Spektrum des Ammoniumreineckeats und weisen Absorptionsmaxima bei 212 nm und 327 nm auf. Die Polyäthylenoxide selbst absorbieren in diesem Wellenlängenbereich nicht. Der Verlauf der Kurven verschiedener PEO-Ba-Reineckeate bestätigt grundsätzlich die Richtigkeit der eben beschriebenen Oxonierungsgrade: Niedermolekulare PEO mit hohem Oxonierungsgrad weisen im Bereich von 327 nm auch die größere Absorption auf (Abb. 11).

c. Trennung eines Gemisches von festen und flüssigen Polyäthylenoxiden.

Die Trennung von Gemischen polymerhomologer Polyäthylenoxide über Molekülsiebe wie z.B. Sephadex⁺) ist sehr aufwendig. Eine optimale Fraktionierung erfolgt zudem nur bis zu einem Molekulargewicht von ca. 600 und versagt bei höherpolymeren Produkten.

Während sich die auf diesem Gebiet bisher gebräuchlichen dünnschichtchromatographischen Verfahren in erster Linie zur Identifizierung der PEO verschiedener Molekulargewichte eignen (80), gelingt mit Hilfe der Reineckeate eine quantitative Trennung. Bei Unterschieden von mehr als 20 Polymerisationseinheiten, wie sie z.B. in Salben vorliegen, wird eine gute Differenzierung erreicht. Entscheidend ist dabei das Einhalten eines im Zuge unserer Untersuchungen ermittelten Konzentrationsbereiches, innerhalb dessen der hochmolekulare Anteil quantitativ fällt, während der niedermolekulare in Lösung bleibt. Die Fällung erfolgt zunächst nur mit Ammonium-

⁺) Hersteller Deutsche Pharmacia GmbH Frankfurt/Main

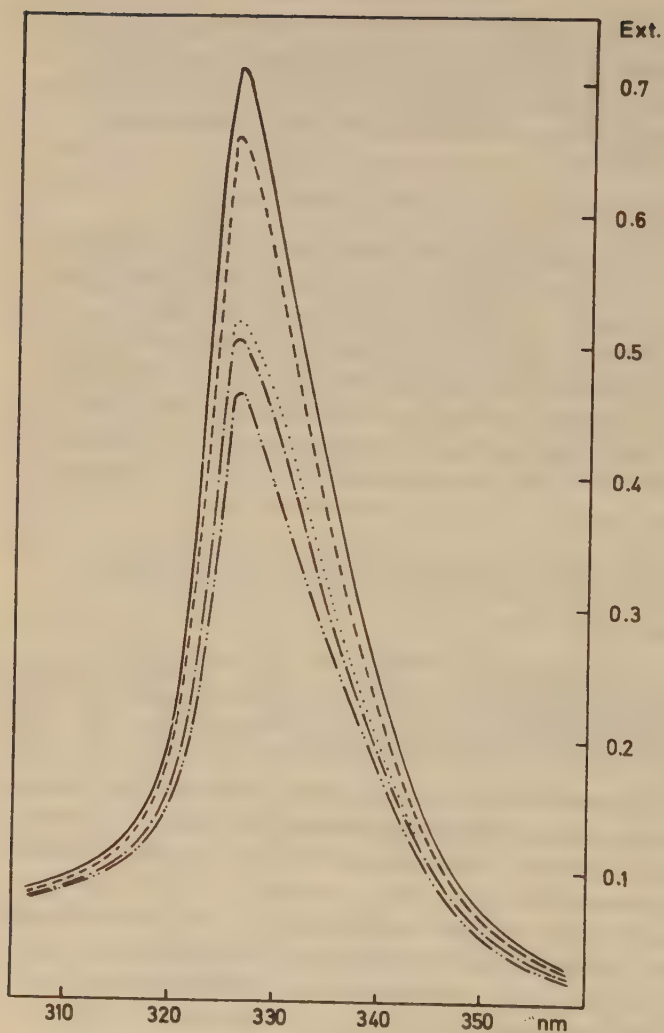


Abb.11 UV-Spektren der PEO-Ba-Reineckeate bei verschiedenen Molekulargewichten der Polyäthylenoxide (je 50 mg Komplex).

— PEO 300	- · - · - PEO 2000 - 4000
- - - PEO 600	- - - - PEO 6000
..... PEO 1000	

reineckeat in neutralem Milieu. Sie wird durch das Fehlen der Schwermetallionen temperaturabhängig, verläuft aber quantitativ unter Kühlen in Eiswasser. Im Filtrat findet sich der niedermolekulare Anteil der PEO, der qualitativ durch Zusatz von Ba^{2+} -Ionen nachgewiesen werden kann.

Tab.5 Beispiele für die Trennung niedermolekularer und hochmolekularer PEO mittels Reinecke-Salz.

Modell-Substanzen	Einwaage mg	Gewogener Komplex mg	Anteil an Reineckeat mg	Anteil an hochpolymerem PEO mg	Fehler %
Ung. Polyäthylenglykoli 3. Nachtrag DAB6 1T. PEO 300 1T. PEO 1500	240,5	229,4	108,0	121,4	1,0
Polyethylene Gl. Cintment USP XVII 6T. PEO 400 4T. PEO 4000	232,2	163,0	71,4	91,6	1,4

2. Nachweis der Polyäthylenoxide über die PEO-Ba-Quecksilberkomplexe.

Fügt man einer wässrigen Lösung von PEO verschiedenen Molekulargewichts Kaliumquecksilberjodidlösung zu, so tritt je nach Molekulargewicht und Konzentration eine milchige Trübung oder flockig gelbe Fällung ein. Zum Unterschied zu den Fällungen mit Alkaloidbasen zeigt sich jedoch hier als Unterscheidungsmerkmal keine Abhängigkeit des pH-Wertes von der Fällung, so daß Mayers- oder Nessler-Reagenz selbst bei pH 2-6 gleichartig wirken.

Additionsverbindungen des Kaliumquecksilberjodids werden von MARSH (50) bei niedermolekularen Äthern (Diäthyläther) beschrieben. Da die Elemente der zweiten Gruppe des Periodensystems stabilere Anlagerungsprodukte liefern und die Bindungsverhältnisse eindeutiger sind, wurden die folgenden quantitativen Untersuchungen unter Verwendung einer Stammlösung von Bariumjodid und Quecksilberjodid durchgeführt.

a. Fällung in wässrigem Medium.

Mit 25 ml der Reagenzlösung^{†)} und 100 mg PEO in 50 ml Wasser werden flockige, gelbe Fällungen erhalten, die sich gut absetzen. Sie sind temperaturabhängig, verschwinden beim Erhitzen und tauchen beim Kühlen wieder auf. Die Prüfung des Filtrats mit Phosphorwolframsäure ergibt, daß die Fällungen bei PEO mit einem Molekulargewicht 600 und höher quantitativ erfolgen. Qualitativ lassen sich jedoch im Gegensatz zu der Fällung mit Sublimat (37) bereits PEO vom Molekulargewicht 200 nachweisen. Die Fällungen der niedermolekularen PEO sind intensiver gelb gefärbt. Dieser Befund läßt auf eine höhere Oxonierung schließen.

Tab.6 Ergebnisse der Reaktionen von 100 mg PEO mit Barium-Quecksilberjodidlösung in Abhängigkeit vom Molekulargewicht

Mol. gew.	Kompl. gew.	mg Ba	mg Hg	val Ba	val Hg	val Hg/Ba	Oxonierungsgrad in %	
							berechnet über Kompl.gew.	Ba als Bindeggl.
6000	402,1	28,0	80,9	0,203	0,403	1,97	10,3	9,1
4000	397,2	27,9	78,4	0,203	0,390	1,92	10,5	9,1
2000	399,0	28,0	76,4	0,203	0,380	1,86	10,4	9,3
1000	402,3	30,8	76,6	0,224	0,381	1,65	10,9	10,5
600	396,2	25,2	75,4	0,183	0,375	2,04	11,2	9,0
300	keine quantitativ charakterisierbare Fällung							
200								

†) Bei der Bereitung der Reagenzlösung wird zu rotem Hg(II)jodid Bariumjodid im Überschuß zugegeben. Die neben dem entstehenden Bariumquecksilberjodid vorhandenen Barium- und Jodid-Ionen sind belanglos, da sie nicht fällend wirken.

Bei der Errechnung des Oxonierungsgrades, sowohl anhand des Gesamtgewichtes des anorganischen Teils als auch des Ba^{2+} -Ions als Bindeglied, ergeben sich Oxonierungsgrade von ca. 10, wie sie auch bei Ba-Reineckeat und Ba-Phosphormolybdat gefunden werden. Das Verhältnis Ba : Hg beträgt in der Fällung etwa 1 : 2, obwohl die Reagenzlösung Ba : Hg = 1 : 0,7 Grammäquivalente enthält.

b. Reaktionen in nichtwässrigem Medium.

Bei den Quecksilberhalogenidkomplexen ist die Protolyse des verwendeten Lösungsmittels weniger ausschlaggebend für die Bildung einer PEO-Bariumquecksilberjodidanlagerungsverbindung als bei den Reineckeatkomplexen. So treten in Glycerin, Alkohol, Aceton und Essigsäureäthylester Fällungen auf. Ab DK-Werten $\epsilon < 5$ (z.B. Chloroform, Benzol, Cyclohexan) in der elutropen Reihe tritt jedoch keine Fällung mehr auf. Aus dieser Reihe fällt allerdings das stark polare Pyridin ($\epsilon = 12,3$ bei 20°C), das von sich aus Additionsverbindungen mit dem Reagenz eingeht. Wasserfreies Pyridin ist auf Grund seiner stärkeren Basizität befähigt, die sonst sehr schwer lösliche PEO-Ba-Quecksilberjodidanlagerung durch Umkomplexonierung zu lösen. Bei Wasserzusatz fällt dann der Pyridin-Metallkomplex aus und PEO bleibt gelöst.

c. Spektralphotometrische Charakterisierung des Komplexes.

Beim Vergleich der IR-Spektren von reinem PEO mit denen der getrockneten gelben PEO-Komplexverbindungen ergeben sich folgende Abweichungen:

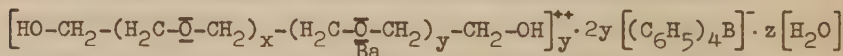
Verschiebung der Ätherbande bei allen Additionsverbindungen in Richtung größerer Wellenlänge sowie Änderung der Bandenbreite ($\text{PEO } 6000 = 1130 \text{ cm}^{-1}$, $\text{PEO } 6000\text{-Ba-Komplex} = 1080 \text{ cm}^{-1}$).

Verringerung der Intensität der CH_2 -Bande und Ausbildung eines Bandendoublets.

3. Quantitative spektralphotometrische Bestimmung der Polyäthylenoxide mit Hilfe ihrer Tetraphenylbor- bzw. Triphenylcyanobor-Ba-Komplexe.

Die Zusammensetzung der Komplexe der PEO mit Tetraphenylborat⁺⁾ ist unter den Versuchsbedingungen abgesehen vom Einfluß des Polymerisationsgrades konstant. Die Kenntnis eines unter stets gleichen Bedingungen ermittelten Oxonierungsgrades ermöglicht auf Grund des Resultates der quantitativen spektralphotometrischen Erfassung des Tetraphenyl- bzw. Triphenylcyano-Anteils Rückschlüsse des im Komplex gebundenen PEO. Trocknung und Wägung der Komplexe können schließlich unterbleiben.

Da das Verhältnis $(C_6H_5)_4 : B : Ba$ (2:2:1) als konstant befunden wurde, womit auch die Ergebnisse von SEHER (74) eine Bestätigung erfuhren, kommt den Tetraphenylborat-Fällungen folgende allgemeine Formel zu:



Nach Ausfällung des Phenylborats der entsprechend mit dem Erdalkalisalz (Ba^{2+}) in saurem Milieu vorbehandelten organischen Base wird der Komplex in einem geeigneten Lösungsmittel wieder gelöst und der spektralphotometrischen Messung zugeführt. Es wirkt sich günstig aus, daß der hier-

⁺⁾ Wegen der geringen Basizität der Polyäther sollte bei Fällungsreaktionen, die über den Äthersauerstoff ablaufen, die Verwendung saurer Lösungsmittel, die geeignet sind, den basischen Charakter der PEO zu verstärken, förderlich sein. Bei der Komplexbildung mittels der von WITTIG (87) synthetisierten Borkomplexe Tetraphenylbor-Natrium $\left[(C_6H_5)_4B \right]^- Na^+$ bzw. Triphenylcyanobor-Natrium $\left[(C_6H_5)_3(CN)B \right]^- Na^+$ gelingt es nach GAUTIER (26) auch in neutralem Milieu Stoffe zu erfassen, "die von den eigentlichen Basen ziemlich weit entfernt sind."
Eine Bestimmung der Phenylborate bei den in der Literatur beschriebenen Fällungen erfolgt nach nicht immer befriedigenden maßanalytischen Methoden (17,47,61,74).

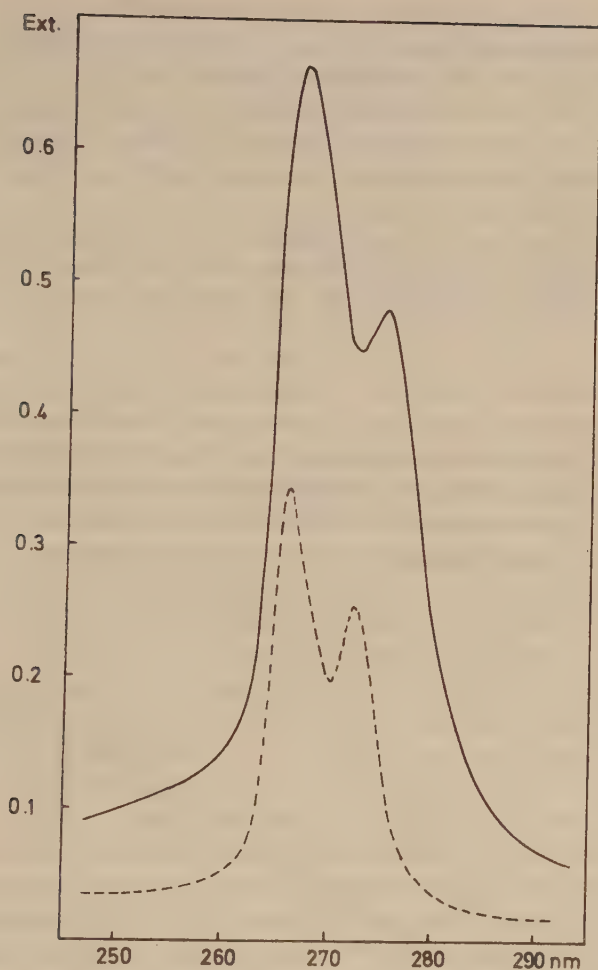


Abb.12 Das UV-Spektrum der Tetraphenylbor- bzw. Triphenylcyanobor-Ba-PEO300-Komplexe bei gleicher Konzentration (100 mg/L gelöst in N,N-Dimethylformamid).

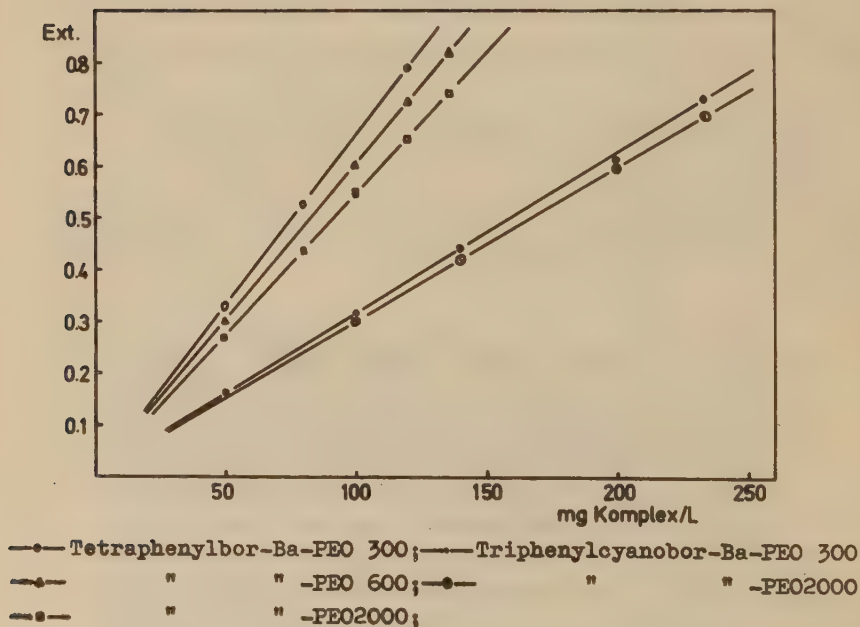
—— Tetraphenylbor-Kompl.

----- Triphenylcyanobor-Kompl.

bei erfaßte Tetraphenyl-Anteil entscheidend am Aufbau des Komplexes beteiligt ist. Er ist als Grundlage für die Ermittlung des Gesamtkomplexes geeigneter als Bor und Barium, deren Umrechnungsfaktoren ungünstiger sind. Bei der Bestimmung stören Ionen, die bereits mit Phenylboraten Fällungen geben, wie z.B. K^+ , Hg^{2+} , Th^{4+} . Erdalkaliionen stören nicht.

Ähnliche Eigenschaften wie Tetraphenylbor-Natrium zeigt auch Triphenylcyanobor-Natrium. Das Reagenz ist jedoch weniger K^+ -empfindlich und gibt beim Lösen in Wasser

Abb.13 Eichgeraden der in Abhängigkeit von Konzentration und Molekulargewicht der PEO entstehenden Tetraphenylbor- bzw. Triphenylcyanobor-Ba-PEO-Komplexe.
(Tetraphenylbor-Ba-PEO-Kompl. 267 nm)
(Triphenylcyanobor-Ba-PEO-Kompl. 266 nm)



keine Trübung. Durch die hydrophile CN-Gruppe wird allerdings die Löslichkeit erhöht. Diese Tatsache wirkt sich besonders beim Auswaschen der Komplexfällungen niedermolekularer PEO ungünstig aus.

Von ausschlaggebender Bedeutung ist die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels für die nur schwer in Lösung gehenden Komplexfällungen. Am besten erweist sich N,N-Dimethylformamid. Es resultieren rasch klare Lösungen.

Die Lichtabsorption der PEO-Ba-Tetraphenylborate ist bei Lösungen gleicher Konzentration infolge des höheren Phenylanteils der Tetraphenylborate größer als diejenige der Triphenylcyanoborate (Abb.12). Sie drückt sich in einem steileren Anstieg der Eichgeraden der PEO-Ba-Tetraphenylborate aus. Die Überlegenheit von Tetraphenylborat gegenüber Triphenylcyanoborat als Fällungsreagenz wird so ersichtlich (Abb. 13). Zudem besitzen die Tetraphenylborate eine größere Komplexstabilität, bedingt durch ihren höheren Anteil an hydrophoben (C_6H_5)-Gruppen. Bei Verwendung von Tetraphenylborat liegen die Absorptionsmaxima bei 275 bzw. 267 nm; wird Triphenylcyanoborat als Fällungsreagenz verwendet, so verschieben sich die Maxima hypsochrom nach 273 bzw 266 nm (Abb.12). Innerhalb der gemessenen Konzentration sind die Bedingungen des Lambert-Beerschen Gesetzes erfüllt.

Unter Verwendung der Eichgeraden und des Umrechnungsfaktors (Tab. 7) für das jeweilige PEO kann der PEO-Gehalt einer Zubereitung errechnet werden (Ausführung im experimentellen Teil). Diese Bestimmungsmethode ist grundsätzlich auch auf nichtionogene Polyäthylenoxid-Addukte übertragbar. Kationtenside stören.

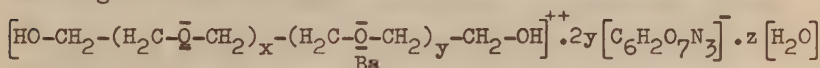
Tab.7 Zusammensetzung und Umrechnungsfaktoren der Tetraphenylbor- bzw. Triphenylcyanobor-Ba-Komplexe.

Mol.gew. der PEO	Polymer. grad	Gewicht der Komplexe in mg, ausgehend von 100mg PEO	Tetraphenylbor-Ba-Komplexe			Oxonier- ungsgrad	Umrechnungs- faktor Komplex/PEO
			Zusammensetzung				
			PEO %	$(C_6H_5)_4$ %	$[C_6H_5)_4]_2Ba$		
300	7	362	27,6	57,6	72,4	18,7	0,276
400	9	349	28,6	56,8	71,4	16,7	0,286
600	13	331	30,2	55,5	69,8	14,6	0,302
1000	22	329	30,4	55,4	69,6	13,8	0,304
2000	45	327	30,6	55,3	69,4	13,3	0,306
6000	135	333	30,0	55,7	70,0	13,4	0,300
Triphenylcyanobor-Ba-Komplexe							
			PEO %	$(C_6H_5)_3$ %	$[C_6H_5)_3(CN)H_2Ba$ %		
300	7	300	33,4	52,9	66,6	16,4	0,334
600	13	294	34,1	52,4	65,9	14,1	0,341
2000	45	290	34,5	52,0	65,5	12,8	0,345

4. Identifizierung von Polyäthylenoxiden neben Alkaloiden und organischen N-Basen als Pikrate.

Die bisher genannten Fällungsreagenzien sind durchwegs von der Alkaloidanalytik her bekannt. Die Fällung zahlreicher N-Basen als Pikrate legt den Gedanken an eine Wechselwirkung der Pikrinsäure mit PEO nahe. Eine gesättigte Pikrinsäurelösung reagiert jedoch selbst mit hochmolekularem PEO (z.B. 20000) nicht sichtbar, obwohl Pikrinsäure als sehr starke Säure unter den Phenolkörpern (diese reagieren mit PEO; siehe unten) bei Einwirkung auf die schwache Ätherbase die Wechselwirkung von Phenol zu PEO übertreffen sollte.

Fügt man jedoch einer PEO-Lösung (Mol.gew. > 300) Bariumionen - die übrigen Erdalkalitionen geben keine Reaktion - zu und vereinigt diese mit einer 1%igen Pikrinsäurelösung, so bildet sich sofort eine gelbe harzige Fällung von PEO-Ba-Pikrat



mit verhältnismäßig hohem

Hydratwassergehalt. Die Schmelzpunkte der getrockneten Niederschläge liegen für PEO 300-20000 zwischen 58-64°C. Ba²⁺ reagiert unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht mit Pikrinsäure. Das Verhältnis PEO : Ba-Pikrat hängt stark von der gewählten Konzentration ab. Eine quantitative Fällung der PEO wird nicht erreicht. Das Additionsprodukt ist in Aceton gut löslich.

Pikrinsäure ist somit eine der wenigen Alkaloidfällungsreagenzien, das nicht unmittelbar auf PEO fällend wirkt. Diese Tatsache kann in der Analytik von Vorteil sein, wenn es gilt, den sonst sehr schwierigen Nachweis von Alkaloiden in PEO-Zubereitungen zu führen: Nach quantitativer Fällung der Alkaloidpikrate wird durch Zugabe von Bariumionen PEO nachgewiesen.

5. Vergleichende Betrachtung der Eigenschaften von Polyäthylenoxiden und Polyäthylenimininen anhand ihrer Empfindlichkeit gegenüber Alkaloidfällungsreagenzien.

Soll eine quantitative Bestimmung von Polyäthern auf gravimetrischem Wege erfolgen - diese Methode ist abgesehen von der Ätherspaltung mit Jodwasserstoffsäure die einzig mögliche, da titrimetrische, colorimetrische, konduktometrische u.a. Analysen grundsätzlich über ein vorher erfaßtes Fällungsprodukt durchgeführt werden - so kommt es darauf an, Polyätherkomplexe mit einem möglichst kleinen Löslichkeitsprodukt herzustellen. Es wurde daher die Empfindlichkeit von acht analytisch besonders geeigneten Fällungsreagenzien geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Für jeden Stoff ist die niedrigste Konzentration angegeben, bei der mit dem Fällungsreagenz eine bei hellem Tageslicht gerade noch deutlich erkennbare Trübung eintritt.

Zur Ermittlung des Verhaltens gegenüber N-haltigen Verbindungen wurde das den Polyäthylenoxiden ähnlich gebaute Makromolekül Polyäthylenimin, Polymin^(R) BASF, gewählt. Die Polyäthylenimine besitzen entsprechend ihrem Herstellungsverfahren Kettenverzweigungen, jedoch überwiegt bei weitem der Anteil der sekundären Aminogruppen vor den tertiären (Strukturformel s.S. 68).

Die sekundären Aminogruppen reagieren, wie aus der Tabelle hervorgeht, entsprechend ihrer erhöhten Basizität gegenüber dem Äthersauerstoff am empfindlichsten mit allen angewandten Fällungsmitteln. Die 1%ige wässrige Lösung besitzt einen pH-Wert von 10,7. Bei den Polyäthern zeigt sich die Abhängigkeit des Löslichkeitsproduktes vom Grad der Polymerisation. Hochmolekulare Äther weisen entsprechend

Tab.8 Mindestkonzentration(mg%) an Polyäthylenimin, PEO und Glykolläthern für Gerade noch erkennbare Trübungen auf Zusatz verschiedener Reagenzien.

	Reagenz Nr.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Polyäthylenimin	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4	0,4	0,9	0,5
PEO 6000	0,4	0,5	0,3	0,6	0,6	0,6	1,0	3,2
PEO 1000	0,4	0,5	0,3	0,6	0,6	0,7	1,1	3,4
PEO 600	0,4	0,5	0,4	0,6	0,7	0,7	1,6	4,2
PEO 300	0,4	0,5	0,9	0,7	0,9	0,9	3,0	4,5
PEO 200	0,4	0,6	5,1	1,7	2,4	5,1	42	38
Triäthylenglykol- dimethyläther	0,4	2,4	910	2,9	230	290	--	60
Dimethyldiglykol	0,6	80	--	740	--	--	--	1380

ihrer geringeren Neigung zur Hydratation eine größere Komplexstabilität auf.

Die Reaktion der PEO mit Ba-Tetraphenylborat ist bei allen Polymerisationsstufen sehr gut ablaufend, sodaß dieses Reagenz als der derzeit empfindlichste Nachweis für Polyäther anzusehen ist. Die nachweisbare Menge beträgt bis herab zu PEO 200 noch 20 μg , während 10 μg nach etwa 15 Stunden nachgewiesen werden können.

V. Wasserstoffbrücken phenolischer OH-Gruppen an Äthersauerstoffe der Polyäthylenoxide.

1. Reaktionen mit Phenolen in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad der Polyäthylenoxide.

Eine Wechselwirkung zwischen Äthersauerstoffen und phenolischen OH-Gruppen läßt sich mittels der turbidimetrischen Methode beobachten: Das Zustandekommen eines Phenol-PEO-Komplexes äußert sich im Auftreten einer Trübung, die abgesehen von den Konzentrationsverhältnissen vom Polymerisationsgrad abhängt und als "Äquivalenzpunkt" gewertet werden kann.

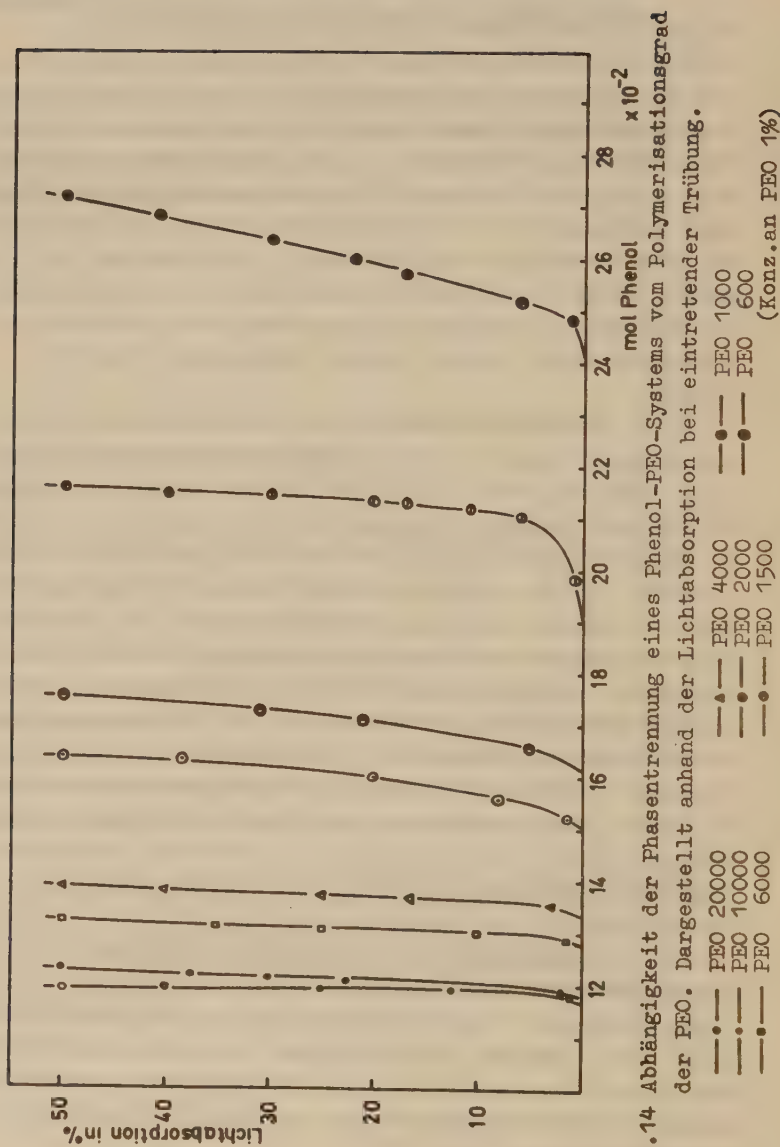
Während sich mehrere Autoren mit der Abhängigkeit von der chemischen Struktur des Makromoleküls, Ionen- und Temperatureinflüssen und der Menge des gebundenen Arzneistoffs beschäftigen (13,32,33,63), soll hier der Einfluß des Polymerisationsgrades der PEO sowie die Bedeutung der chemischen Beschaffenheit des Phenolkörpers besprochen werden.

a. Turbidimetrische Erfassung von Polyäthylenoxiden
mittels Mono- Di- und Trihydroxybenzolen.

Vermengt man festes Phenol (auch Brenzcatechin oder Thymol) mit einem festen Polyäthylenoxid (z.B. PEO 2000) im Verhältnis 1 : 1, so resultiert nach kurzer Zeit eine klare Lösung. Die entstandene hellgelbe Flüssigkeit zersetzt sich bei 181°C, wobei Phenol überdestilliert. Bei Zusatz von Äther bleibt Phenol in Lösung und der PEO-Anteil fällt als weißer Niederschlag aus. In organischen Lösungsmitteln erfolgt die Zerstörung der Anlagerungsverbindung spontan. Wasser zerlegt den Komplex äußerst langsam.

Läßt man wässrige Lösungen von PEO und Phenol miteinander reagieren, so bildet sich zunächst eine milchige Trübung, darauf scheidet sich am Boden ein ternäres hellgelbes Produkt, bestehend aus PEO, Phenol und Wasser ab. Wählt man sehr geringe Phenolkonzentrationen, so tritt zunächst keine sichtbare Reaktion ein, erst das Überschreiten einer kritischen Konzentration äußert sich in einer raschen Abnahme der Lichtdurchlässigkeit infolge einsetzender Phasentrennung; ein Vorgang, der durch turbidimetrische Titration erfassbar ist. Die Titrationskurven lassen die Abhängigkeit der Lichtabsorption von der die Trübung verursachenden Phenolkonzentration erkennen (Abb.14). Im linken Feld jeder Kurve resultiert eine klare homogene Lösung, während sich im Bereich der rechten Kurvenseite in Form der eintretenden Trübung eine Phasentrennung bemerkbar macht.

Neben einer rein qualitativen Aussage über die Anwesenheit von PEO ergeben sich aus dem unterschiedlichen "Phenolverbrauch" auch Anhaltspunkte für das Molekulargewicht des Polymeren. Einer solchen orientierenden Erfassung des Polymerisationsgrades kommt die nur sehr geringe Abhängigkeit des Trübungspunktes von der PEO-Konzentration förderlich zugute (Abb.15).



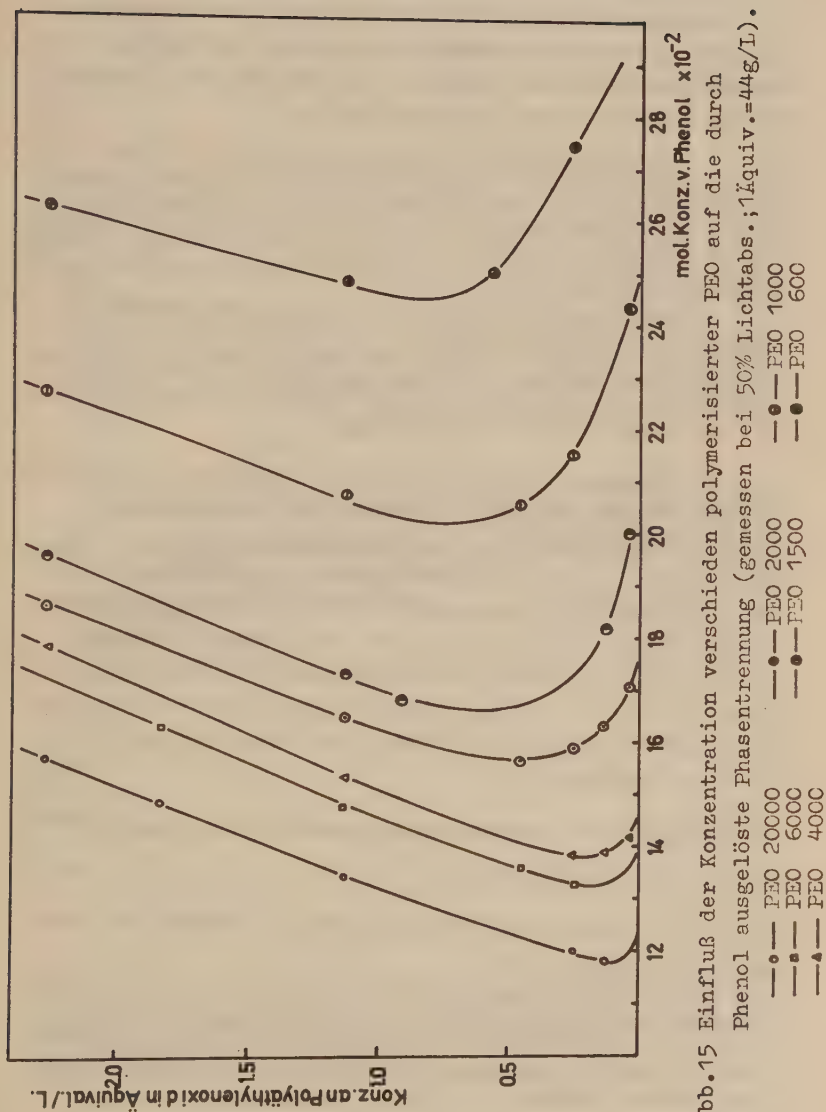


Abb. 15 Einfluß der Konzentration verschieden polymerisierter PEO auf die durch Phenol ausgelöste Phasentrennung (gemessen bei 50% Lichtabs.; 1 Äquiv. = 44g/L).

10-fach höher konzentrierte PEO-Lösungen erfordern nur einen geringen Mehrverbrauch an Maßlösung.

Interessant ist zudem die Erhöhung der Mindestkonzentration der PEO-Lösungen, die mit der kleinsten Phenolmenge sichtbar reagiert, bei Abnahme des Polymerisationsgrades der PEO (z.B. PEO 600).

Für vergleichende Versuche hinderlich wirkt sich das unterschiedliche Lösungsverhalten der Phenole aus. Alkylsubstituierte Phenole, Naphtole oder Anthranole, die mit Polyäthylenoxiden zum Teil in Form von Trübungen oder Fällungen reagieren, zeichnen sich oft durch geringe Wasserlöslichkeit aus und entziehen sich somit der angestrebten Untersuchung.

Komplexe mit Tanninen, 6-Naphtol und einigen anderen Hydroxyarylverbindungen sind infolge ihrer hohen lipophilen Eigenschaft sehr beständig. Derartige Arzneizubereitungen weisen einen Wirkungsabfall auf und ihre Herstellung sollte entweder ganz vermieden oder die Dosierung entsprechend erhöht werden.

Die Wechselwirkung mit PEO ist stark von der Struktur der Phenole abhängig (Abb.16). p-Dihydroxybenzol, 1,2,3-Trihydroxybenzol, 1,3,5-Trihydroxybenzol, o- und p-Nitrophenol, 2,4,6-Trinitrophenol u.a. reagieren bei der hier gewählten Konzentration trotz z.T. niedrigerer pK-Werte nicht sichtbar mit PEO. Die Gerade von Pyrogallol zeigt lediglich die Eigenabsorption der Maßlösung (Abb.16). Das hydrophile Verhalten ist dabei oft gegenläufig zur Acidität, welche die Bildung von H-Brücken begünstigt.

b. Umsetzung mit Brenzcatechinarsensäure in Anwesenheit von Erdalkalitionen.

Tribrenzcatechinarsensäure⁺) übertrifft alle

⁺) Wie WEINLAND und HEINZLER (84) zeigten, setzt sich Brenzcatechin mit Arsensäure zu einer gut kristallisierenden Additionsverbindung $[H_3AsO_4 \cdot 3C_6H_6O_2] \cdot H_2O$ um, die als Nachweisreagenz für N-Basen, bes. Alkaloiden Verwendung findet.

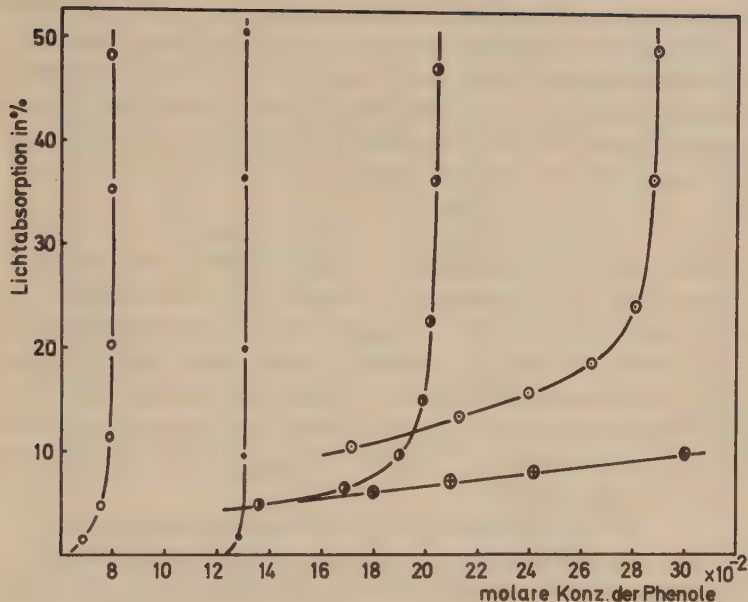


Abb. 16 Abhängigkeit der Phasentrennung von der Struktur der Phenole (1% PEO 6000).

—○— Brenzcatechinarsensäure —●— Brenzcatechin
 —○— Phenol —●— Pyrogallol
 —●— Resorcin

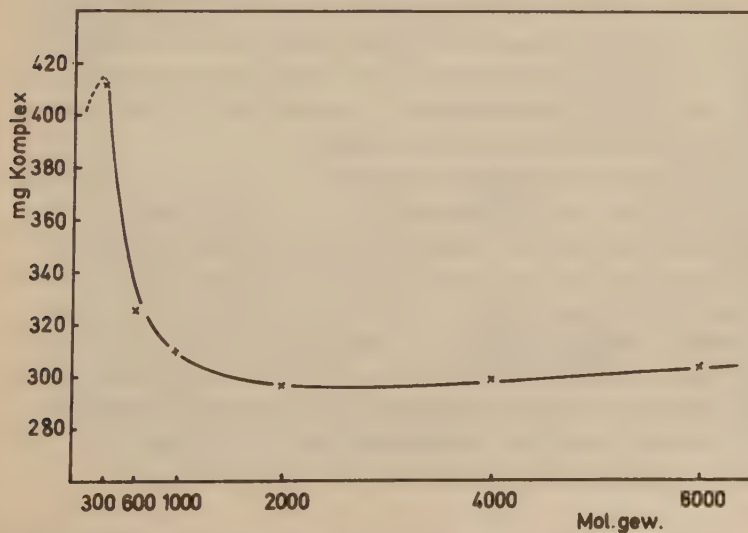
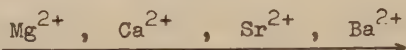


Abb. 17 Reaktion der PEO mit Ba-Brenzcatechinarsensäure

untersuchten Phenole in ihrer Reaktionsbereitschaft mit PEO (Abb.16). Bei einer nur wenig stärkeren als 0,6molaren Konzentration tritt Fällung auf, die allerdings bei weiterem Wasserzusatz noch gut löslich ist. Nach Zugabe von Erdalkalitionen gelingt schließlich eine quantitative Umsetzung, wobei die Komplexbeständigkeit der resultierenden weißen Fällung in der Reihe



zunimmt. Das Fällungsreagenz (s.S.81) reagiert qualitativ selbst noch mit oligomeren Glykolen, wie z.B. Triäthylenglykoldimethyläther mit 4 Ätherbrücken. Äthylenglykol zeigt durch das Fehlen der R-O-R-Gruppierung keine Reaktion. Während Tribrenzkatechinarsensäure sich bereits bei 60°C zu zersetzen beginnt, ist der PEO-Ba-Brenzkatechinarsenatkomplex bei Verwendung von PEO 200 bis 220°C, bei PEO 2000 bis 245°C beständig.

Wie Fällungen mit PEO verschiedener Molekulargewichte zeigen (Abb.17), weisen analog dem Verhalten gegenüber anderen bekannten PEO-Fällungsmitteln (37,61)-PEO mit niederem Polymerisationsgrad das größere Komplexgewicht auf. Mißt man jedoch bei verschiedenem Molekulargewicht der PEO, aber gleichen Komplexeinwaagen spektralphotometrisch die Brenzkatechinkonzentration (Abb.18), so zeigt sich ein umgekehrtes Bild: Ein hohes Molekulargewicht bedingt auch eine hohe Brenzkatechinanlagerung. Es resultiert ein gleichsinniges Ergebnis wie es die turbidimetrischen Bestimmungen zeitigen.

Aus der hypsochromen Verschiebung des Absorptionsmaximums des Brenzkatechins von 275 nm nach 268 nm bei Erhöhung des Molekulargewichts der PEO von 200 auf 6000 geht hervor, daß nicht nur additiv über das Barium gebundenes Brenzkatechin vorliegt, sondern daß mit zunehmender Polymerisation der PEO in erhöhtem Maße Wasserstoffbrücken des o-Dihydroxybenzols zum Elektronenpaar des Äthersauerstoffs auftreten. Diese Bindungstendenz wird zudem durch die niedrigere Oxonierung (88) der hochmolekularen PEO durch das Ba^{2+} -Ion gefördert.

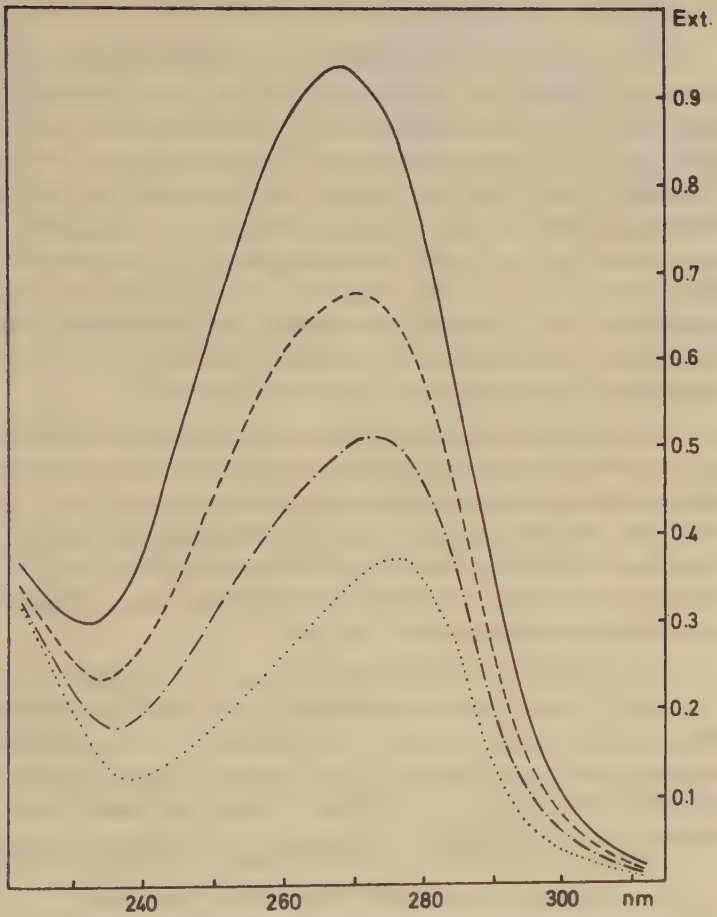


Abb.18 UV-Spektren der Ba-Brenzcatechinarsonate verschieden polymerisierter PEO bei einer konst. Konz. von 1mg%.

..... PEO 200	----- PEO 1000
-.-.- PEO 300	———— PEO 6000

2. Nachweis der Assoziation von Phenol an Polyäthylenoxid.

Durch die Wasserstoffbrücke des Phenols zum Äthersauerstoff wird das Dipolmoment der $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ -Gruppierung geändert, sodaß sich anhand der Verschiebung der Ätherbande auf die Assoziation von Phenol schließen läßt. Es ist dabei klar, daß der Einfluß der Assoziation auf die Protonenacceptorgruppe kleiner ist als eine Änderung der Bandenlage bei der OH-Valenzschwingung⁺). Der Bereich von $1060\text{-}1150\text{ cm}^{-1}$, der für Äther als charakteristisch angesehen wird (4), erweist sich wegen der geringeren Lichtabsorption von Phenol im Intervall von $1071\text{-}1153\text{ cm}^{-1}$ als geeignet für den Nachweis einer Assoziation.

So zeigt das IR-Spektrum des reinen PEO (wegen der mit der Polymerisation steigenden Komplexbildung wurde das verhältnismäßig hohe Molekulargewicht PEO 1000 verwendet, das bei 40°C gerade noch als Schmelze vorliegt) im Absorptionsbereich der R-O-R-Gerüstschwingung bei 1118 cm^{-1} Maximalabsorption und weist bei 1140 cm^{-1} eine deutlich ausgeprägte Schulter auf (Abb.19).

Im Assoziat PEO 1000-Phenol, das im Mol-Verhältnis 1 : 2 als klare Lösung resultiert, ist eine bathochrome Verschiebung nach 1105 cm^{-1} festzustellen (analog dem PEO-KJ₃-Komplex). Die Schulter bei 1140 cm^{-1} fehlt. Die Banden bei $1000, 1026, 1071, 1153, 1168\text{ cm}^{-1}$ sind dem Phenol zuzuordnen. Aus Bandenlage und Wechsel des Aggregatzustandes

⁺) Die Gruppenfrequenzen im infraroten Spektralbereich erlauben für die C-OH-Bindung spezifische Aussagen, je nachdem, ob die OH-Gruppe assoziiert ist oder nicht. Innerhalb der Assoziation läßt sich wiederum zwischen inter- und intramolekularer Brückenbindung unterscheiden. Aus der Tatsache, daß einerseits bei PEO sowohl zwischen- als auch innermolekulare Assoziation möglich ist (45), andererseits aber auch Phenol zwischenmolekulare H-Brücken ausbildet (10), läßt sich ermesen, wie schwer im Bereich der IR-Absorption der OH-Bande eine Charakterisierung von zusätzlichen Wasserstoffbrückenbindungen möglich ist.

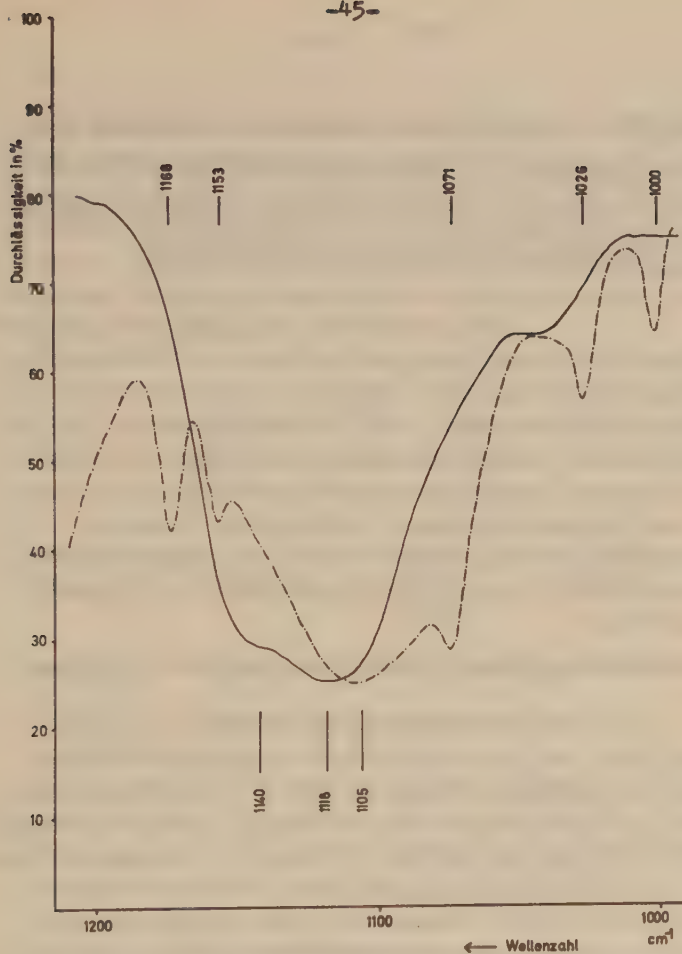


Abb.19 R-O-R-Gerüstschiwingung von PEO 1000 (—) und Assoziat PEO 1000-Phenol (---).

geht hervor, daß es sich nicht um ein einfaches Stoffgemisch handelt. Die aus zwei Festsubstanzen PEO 1000 und Phenol resultierende Lösung stellt ein Assoziat dar, wobei Phenol das Dipolmoment der Ätherbrücke ändert. Die Reaktion der Polyäther mit Phenolen ist also nicht an die Anwesenheit von Wasser gebunden.

3. Zunahme der Alkoholyse von Acetylsalicylsäure mit dem Polymerisationsgrad der Polyäthylenglykole sowie die Bedeutung der entstandenen Salicylsäure für die Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes.

Der 3. Nachtrag zum DAB6 weist auf eine Inkompatibilität der Acetylsalicylsäure mit Polyäthylenglykolen (PEG) hin. Neben möglicher Konsistenzänderung in Form einer Erweichung z.B. bei Suppositorien (49) ist die Bildung der durch Umesterung entstandenen Salicylsäure bekannt. Untersuchungen über die mögliche Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad fehlen. Die folgenden reaktionskinetischen Studien klären die Wechselwirkung verschiedenmolekularer Polyäthylenglykole mit Acetylsalicylsäure.

a. Erarbeitung einer spektralphotometrischen Methode.

Da Polyäthylenglykollösungen mit Acetylsalicylsäure bzw. Salicylsäure bei geringer Konzentration nicht sichtbar reagieren, wird die Umesterung auf spektralphotometrischem Wege verfolgt. Wässrige Lösungen erweisen sich dabei aus drei Gründen als ungeeignet: zum einen stören die unterschiedlichen pH-Werte wässriger PEG-Lösungen (siehe Diskussion), zum anderen kann die optische Auswertung nur bei möglichst großer Differenz in der Maximalabsorption erfolgen ($\lambda_{\max}$ für wässrige Lösungen: Acetylsalicylsäure 274 nm, Salicylsäure 296 nm; $\lambda_{\max}$ in Chloroform: Acetylsalicylsäure 277 nm, Salicylsäure 307 nm) und schließlich ist die Stabilität von Acetylsalicylsäure in wässrigen oder alkoholischen Lösungen geringer als z.B. in Chloroform. Unter Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel ist die Absorption der Acetylsalicylsäure bei 307 nm, dem Absorptionsmaximum der Salicylsäure, sehr gering (Abb. 27). Die Bedingungen des Lambert-Beerschen Gesetzes werden erfüllt.

Die quantitative Erfassung von Salicylsäure wird lediglich durch Polyäthylenoxid-Addukte in unterschiedlichem Maße gestört (56), während auf Grund eigener Beobachtungen reine Polyäthylenoxide die Bestimmung nicht beeinflussen. Entsprechend der Additivität der Extinktionen gilt zur Ermittlung der reinen Salicylsäurekonzentration folgende Beziehung:

$$c_{\text{Sa}} = \frac{a_{\text{As}277} \cdot E_{307} - a_{\text{As}307} \cdot E_{277}}{a_{\text{Sa}307} \cdot a_{\text{As}277} - a_{\text{Sa}277} \cdot a_{\text{As}307}}$$

da $a_{\text{As}307} \rightarrow 0$ folgt $c_{\text{Sa}} = \frac{E_{307}}{a_{\text{Sa}307}} ; d = \text{const.}$

$a_{\text{As}277} = 1,340$	$c_{\text{Sa}} = \text{mol.Konz. an Salicylsäure}$
$a_{\text{As}307} = 0,013$	$E = \text{gemessene Extinktion}$
$a_{\text{Sa}277} = 0,660$	$a_{\text{As}} = \text{log.mol. Ext.-Koeffizient von Acetylsalicylsäure}$
$a_{\text{Sa}307} = 3,860$	$a_{\text{Sa}} = \text{log.mol. Ext.-Koeffizient von Salicylsäure}$
	$d = \text{Schichtdicke}$

Weiterhin wirkt es sich für die spektral-photometrische Verfolgung eines Zersetzungsproduktes günstig aus, daß zur Erlangung gleicher λ_{max} bei 277 bzw. 307 nm für Salicylsäure nur ca. 1/4 der Konzentration von Acetylsalicylsäure erforderlich ist (Abb.27). Dementsprechend größer ist auch der Neigungswinkel der Eichgeraden von Salicylsäure (Abb.28).

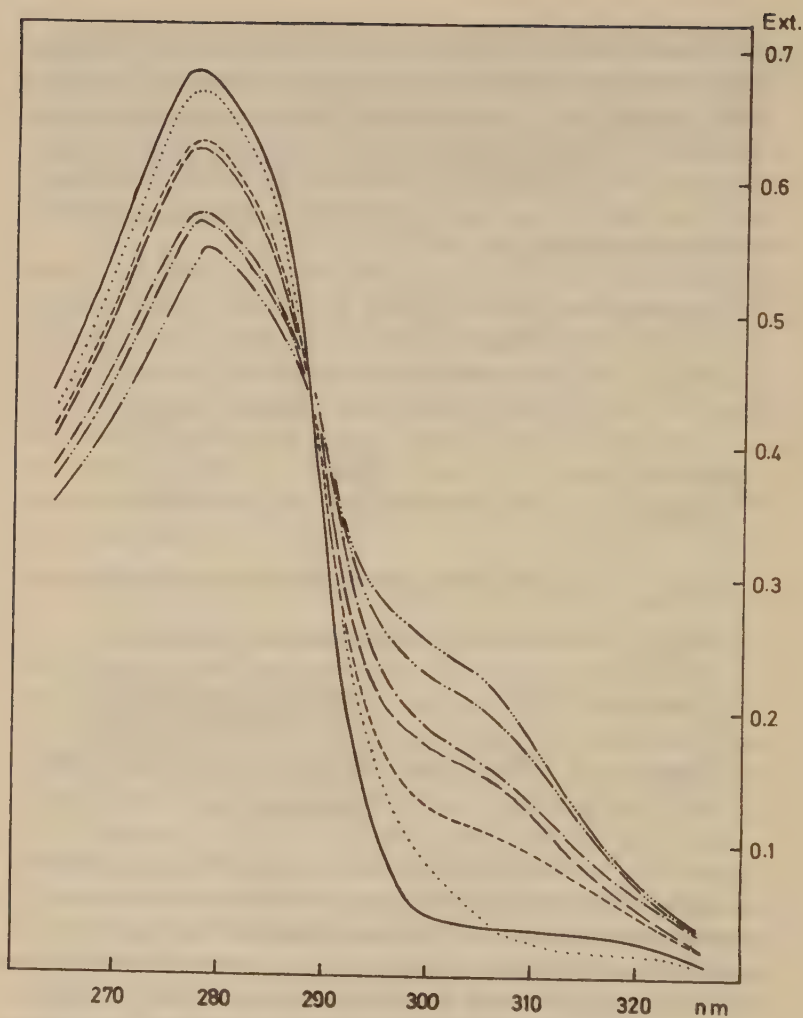


Abb.20 Verfolgung der Alkoholyse von Acetylsalicylsäure
($5 \cdot 10^{-4}$ mol) durch Polyäthylenglykole nach
5 Stunden.

- | | | | |
|-----------|------------------------------------|-------------------|----------|
| — | Blindwert | — · — · — | PEG 600 |
| ····· | Triäthylenglykol-
dimethyläther | — · — · — · — | PEG 2000 |
| - - - - - | PEG 200 | — · — · — · — · — | PEG 6000 |
| - - - - - | PEG 300 | | |

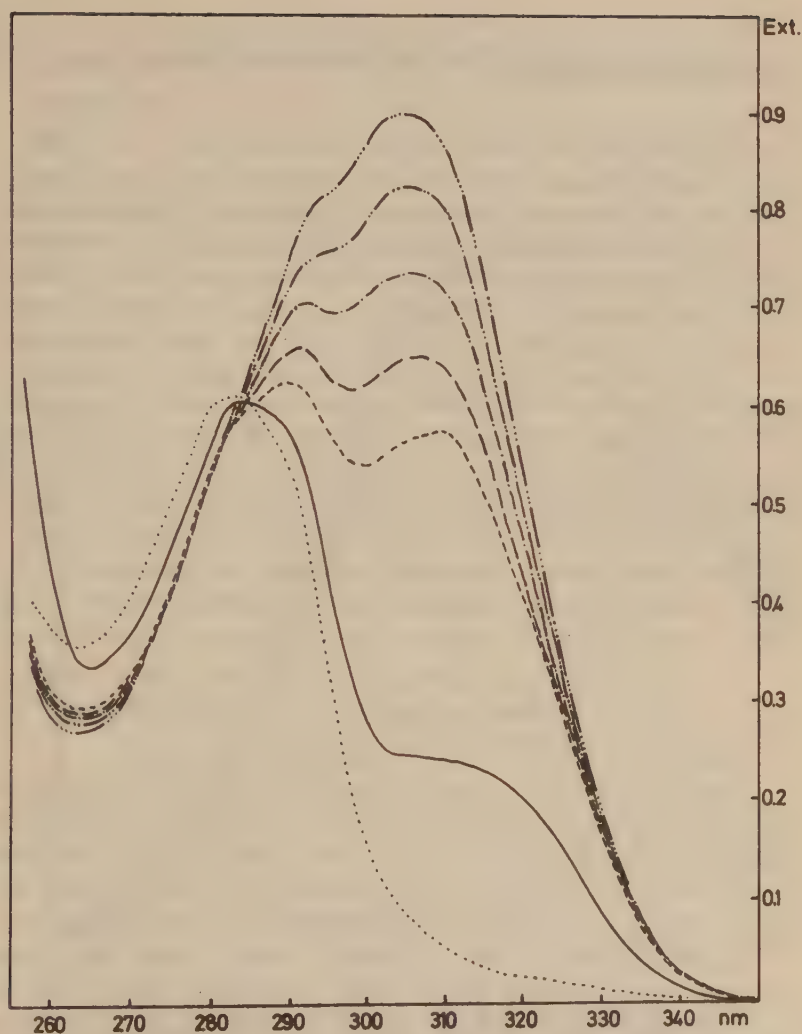


Abb. 21 Verfolgung der Alkoholyse von Acetylsalicylsäure
($5 \cdot 10^{-4}$ mol) durch Polyäthylenglykole nach
3 Tagen.

———— Blindwert	———— PEG 300
..... Triäthylenglykol- dimethyläther	----- PEG 600
----- PEG 200	----- PEG 1000
	----- PEG 6000

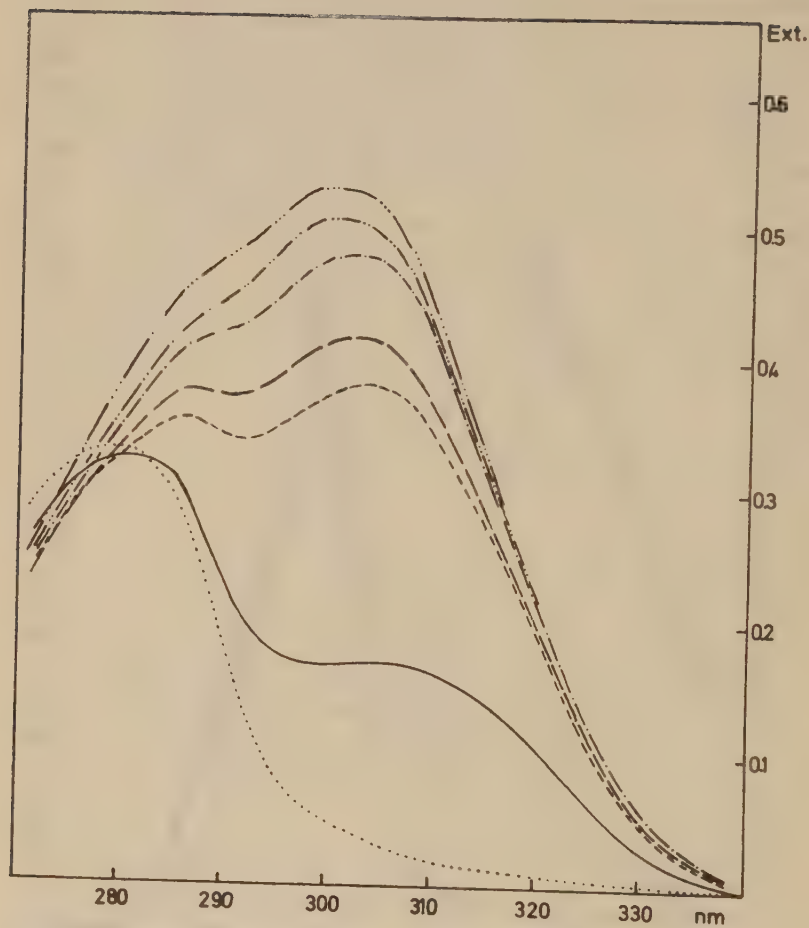


Abb.22 Verfolgung der Alkoholyse von Acetylsalicylsäure ($2,5 \cdot 10^{-4}$ mol) durch Polyäthylenglykole nach 5 Tagen.

— Blindwert	— PEG 300
..... Triäthylenglykoldimethyläther	- - - PEG 600
- - - PEG 200	· · · PEG 1000
	- · - PEG 6000

b. Quantitative Ergebnisse der Verfolgung des Reaktionsablaufes.

Bei einer Umesterung, hier als Folgereaktion einer Alkoholyse, richtet sich bei festliegender Konzentration der Acetylsalicylsäure das Reaktionsgleichgewicht nach dem Mengenverhältnis des eingesetzten Alkohols, hier Polyglykols. Das Angebot der OH-Gruppen nimmt jedoch bei gleicher Einwaage mit steigender Polymerisation rasch ab, wie sich aus der Hydroxylzahl (mg KOH/g) leicht ersehen läßt.

Mol.gew. PEG	200	300	400	600	1000	2000	4000	6000
OH-Zahl	533-589	356-392	272-299	178-197	107-118	51-59	23-29	16-20

Bei gleicher Konzentration an PEG wäre danach eine Umesterung mit niedermolekularen Polyäthylenglykolen am günstigsten erreicht. Die folgenden Untersuchungsergebnisse bieten dagegen ein anderes Bild.

ba. Der Einfluß des bei der Alkoholyse entstehenden Polyäthylenoxid-Salicylsäure-Komplexes.

Setzt man die Konzentration an Salicylsäure-ester so niedrig an, daß auch die in geringer Zahl vorhandenen alkoholischen Endgruppen hochmolekularer Polyäthylenglykole ausreichend sind für eine glatte Umesterung zum Polyäthylenglykol- mono- oder -diacetat, - diese niedrige Acetylsalicylsäurekonzentration ist für eine spektralphotometrische Beobachtung gerade geeignet - so macht sich ein zweiter Einfluß auf das Reaktionsgleichgewicht bemerkbar: Es ist die Komplexbindung des freiwerdenden Phenols an den Äthersauerstoff des Polyäthylenoxids.

Gerade hochpolymere Polyäthylenglykole zeigen bereits nach 5 Stunden die höchsten Extinktionswerte für die freigesetzte Salicylsäure (Abb.20). Die Spektren passieren einen isosbestischen Punkt bei 288 nm und

verdeutlichen im Maximum der Acetylsalicylsäurekonzentration eine entsprechende Konzentrationserniedrigung mit steigendem Polymerisationsgrad der PEG (Abb.20). Nach drei Tagen ist die Zersetzung der Acetylsalicylsäure weiter fortgeschritten. Der Versuchsansatz z.B. mit PEG 6000 zeigt auch hier die höchste Konzentration an entstandener Salicylsäure (Abb.21). Diese liefert gerade mit hochmolekularen Polyäthylenoxiden die stabilsten Komplexe, sodaß sich das Reaktionsgleichgewicht verschiebt. Die Wechselwirkung äußert sich infolge der Änderung des Dipolmoments auch in einer hypsochromen Verschiebung von $\lambda_{\max}$ des Polyäthylenoxid-Salicylsäurekomplexes von 307 nach 299 nm (Abb.21). Da die Konzentration der PEG-Lösungen bei 2,5% liegt, scheidet eine Erklärung dieser spektralen Verschiebung als Lösungsmittelleffekt aus. Störungen dieser Art treten erst bei PEG-Konzentrationen über 10% auf (68). Die erhöhte Extinktion im Bereich der Acetylsalicylsäure mit Zunahme des Polymerisationsgrades ist durch die Addition des Zweistoffgemisches bedingt.

bb. Beobachtung der Zersetzungsgeschwindigkeit anhand der Ermittlung der entstandenen Salicylsäure.

Die Menge der gebildeten Salicylsäure stellt eine Funktion der Zeit dar, und der Logarithmus der Konzentration an unzersetztem Ausgangsprodukt gegen die Zeit aufgetragen ergibt Geraden, welche die Instabilität des Systems in Abhängigkeit vom Molekulargewicht demonstrieren.

Die Lösung von Acetylsalicylsäure in Chloroform unterliegt einer geringen Eigenzersetzung (Blindwert), wobei freie Essigsäure entsteht. In den PEG-haltigen Proben ist sie als Polyglykol-mono-bzw. -diacetat gebunden. Aus Tabelle 9 geht die Zunahme der gebildeten Salicylsäure bei steigendem Molekulargewicht der PEG trotz des wesentlich geringeren Angebots an OH-Gruppen bei hochmolekularen PEG hervor.

Tab.9 Esterspaltung in Abhängigkeit von der Zeit sowie dem Polymerisationsgrad der Polyäthylenglykole beobachtet anhand der entstandenen Salicylsäure.

	Blindwert	Triäthylenglykoldimethyläther	Molekulargewicht der PEG				
			200	300	600	2000	6000
Salicylsäure mg%							
nach 5 Stunden	0,05	0,1	0,27	0,40	0,45	0,55	0,60
nach 3 Tagen	0,65	0,1	1,65	1,85	2,15	2,40	2,60
nach 5 Tagen	0,90	0,1	2,15	2,35	2,75	2,90	3,05

bc. Stabilisierung von Acetylsalicylsäure durch Polyäthylenglykol-Äther.

Ersetzt man die Polyglykole als Diole durch Polyäthylenglykol-Äther, so zeigt sich eine gute Stabilisierung des Salicylsäureesters. Neben der hier fehlenden Alkoholyse liegt die Eigenzersetzung unterhalb der von reinen Lösungen in Chloroform (Abb.21,22). Zur Untersuchung gelangten die Äther Dimethylglykol, Dimethyldiglykol, Triäthylenglykoldimethyläther und Hexaäthylenglykoldimethyläther, die gleichgute Stabilisierungsergebnisse lieferten. Als Begründung bleibt die sehr schwache Dipolwechselwirkung zwischen der freien Carbonsäure und dem nukleophilen Äthersauerstoff.

C. DISKUSSION DER ERGEBNISSE.

Unter allen Polyäthern⁺⁾ gewinnen die Polyäthylenoxide durch ihre Eigenschaften der Lösungsvermittlung für Arzneistoffe immer größere Bedeutung (8,19,20,44,53). Neben schlecht wasserlöslichen organischen können anorganische Pharmaka, zum Beispiel Schwefel oder, wie hier im einzelnen erläutert wird, Jod in Lösung gebracht werden. Am Beispiel des Jods konnte gezeigt werden, daß derartige Präparate bedingt durch die Wechselwirkung zwischen Jod und Lösungsvermittler einige therapeutische Vorteile gegenüber konventionellen Jodzubereitungen besitzen. So führen herkömmliche meist alkoholische Lösungen leicht zu lokalen Reizerscheinungen auf der Haut. Als störend erweisen sich weiterhin der durch den hohen Dampfdruck von Jod bedingte rasche Verlust an Jod auf einer bestrichenen Fläche, sowie anhaltende Verfärbungen der Epidermis. J_2 wirkt auf Proteine direkt fällend und kann im Extremfall den Zustand einer oberflächlichen Nekrose hervorrufen, während die ionogene Form des Jods (J^- , J_3^-) weitgehend indifferent ist. Andererseits ist aber eine antibakterielle Wirkung gerade an atomares Jod gebunden.

Die Applikation von komplex gebundenem Jod führt nun nicht nur zu einer weitgehenden Gewebeschonung, sondern durch das in Lösung bestehende Gleichgewicht $J_2\text{-Komplex} \rightleftharpoons J_2$ wird das vom Organismus aufgenommene elementare Jod lang-

+) Polyäther - in diese Stoffklasse reihen sich die Polyäthylenoxide ein - deren allgemeine Formel als $[-(CH_2)_m-O-]_n$ angegeben werden kann, besitzen anhand der Äthersauerstoffe eine große Zahl von Gruppen, an denen mit geeigneten Reaktionspartnern die Ausbildung von Dipolwechselwirkungen oder Wasserstoffbrücken erfolgen kann. So sind Polymere des Äthylenoxids bis zu den höchsten bisher erreichten Polymerisationsgraden z.B. infolge der Anlagerung von Wasser über Wasserstoffbrücken gut löslich. Wird m größer, so nimmt zwar die Wasserlöslichkeit der Polymeren rasch ab, sie kann aber durch den zusätzlichen Einbau von Polyoxyäthylenketten leicht wieder hergestellt werden, d.h., man kann die Löslichkeitsverhältnisse beliebig steuern.

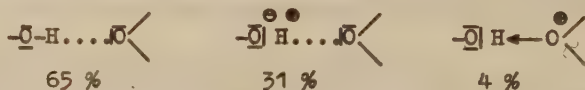
sam wieder nachgebildet, so daß für die bakterizide Wirkung die Jodkonzentration über längere Zeit gleichbleibend ist. Eine derartige Komplexbildung, die sich therapeutisch im Sinne einer Protrahierung auswirkt, kann durch Polyäther wie Polyäthylenoxide und deren Addukte, die Tensidcharakter besitzen, erzielt werden (58a). Diese Zubereitungen, die seit einigen Jahren in den angelsächsischen Ländern Eingang in die Therapie gefunden haben - es laufen mehrere ausländische Patente (89,90, 91) - führen die Bezeichnung Jodophore (58,73). Ein weiterer Vorteil liegt in der relativen Geruchlosigkeit. Komplex gebundenes Jod zeigt einen wesentlich niedrigeren Dampfdruck. Eine Zugabe von Kaliumjodid zur Lösungsvermittlung entfällt, Solvens wird ein flüssiger Polyäther, der es gestattet, rezepturmäßig Jodzubereitungen mit einem Gehalt bis zu 25 % an gelöstem Jod vorrätig zu halten. Aus diesem sog. Jodkonzentrat läßt sich mit oligomeren Polyäthylenoxiden jede gewünschte Verdünnung herstellen. Polyäthylenoxide und deren Addukte sind gegenüber Alkohol als Solvens praktisch indifferent, d.h. sie rufen keine Sensibilisierung hervor. Ihre Toxizität ist unbedeutend (12).

Zur Löslichkeitsvermittlung werden u.a. in der Literatur außer den hier angewandten PEO Propylenglykol (28), Glykol-Wassergemische (62), Nonylphenolpolyglykol-äther (1) und Polyäthylenglykol-1000-monocetyläther (35) beschrieben. Die beiden letzten Produkte stellen Micellbildner dar und folgen daher einem anderen Reaktionsmechanismus wie die reinen Polyäthylenoxide.

Von WURZSCHMITT (88) wird auch im Falle der Reaktionen mit J_2 oder KJ_3 Oxoniumsalzbindung am Äthersauerstoff in Betracht gezogen. Hier scheint es sich jedoch lediglich um eine durch die hohe Elektronendichte bedingte Additionsverbindung zu handeln (2). Die Bindung ist demzufolge nicht koordinativ, die Addition entspricht einer Ionen-Dipolbeziehung (6).

Im Gegensatz dazu besteht bei der Umsetzung der Polyäthylenoxide mit Kobalt(III)cyanwasserstoffsäure eine Oxoniumsalzbindung. Die Reaktion mit Kobalt(III)-cyanwasserstoffsäure bei Fehlen von Komplexstabilisatoren - in Form von Metallionen - verdeutlicht die Abhängigkeit der Oxoniumstruktur von der Säurekonzentration. Die Entstehung von Oxoniumionen ist auf Grund der bei stark saurem pH besonders leicht eintretenden Salzbildung gefördert. Die Frage, ob ein Molekül Hexacyanokobalt(III)-säure an ein oder mehrere Sauerstoffe gebunden ist, konnte nicht geklärt werden, da auch hier keine vollständige Oxonierung eintritt. Im Gegensatz zu den aus Aminen und Chlorwasserstoff entstehenden heteropolaren Ammoniumsalzen kann es sich, wie die niedrigen Schmelzpunkte oder das Fehlen einer Änderung der elektrischen Leitfähigkeit zeigen, hier nicht um echte Oxoniumsalze etwa im Sinn der Meerwein'schen Trialkyloxoniumhalogenide (51,52) handeln, die bekanntlich zu den stärksten Alkylierungsmitteln gehören und in Wasser sofort zerfallen.

Der äußerst schwach basische Äthersauerstoff ist offenbar nicht in der Lage, das Proton ganz in eine koordinative Bindung zu übernehmen, sondern es kommt zu einer Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Aktive Wasserstoffe können, wenn auch in sehr geringem Ausmaß, zur Bildung einer Oxoniumstruktur führen, wobei PAULING (64) folgendes Gleichgewicht abschätzte:



Selbst die Hydratation von Polyglykoläthern zeigt nach WURZSCHMITT (88) einen sehr schwachen Oxoniumcharakter. PEO bilden in wässriger Lösung hauptsächlich ein 1 : 2 bzw. ein 1 : 4-Hydrat aus, d.h. auf einen Sauerstoff kommen 2 bzw. 4 H₂O-Moleküle(71).

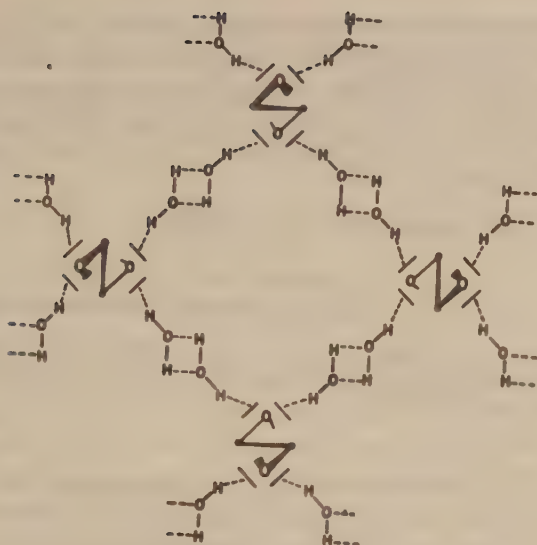


Abb.23 Modell für ein 1 : 2-Hydrat. Die Polyäthylenoxidketten sind in Aufsicht dargestellt.

Während im 1 : 1-Hydrat nur ein zweidimensionales Lamellengebilde möglich ist, entstehen im 1 : 2-Hydrat dreidimensionale Netzstrukturen (Abb.23). Die Äthersauerstoffe liegen nicht alle in der Bildebene, sondern abwechselnd oberhalb oder unterhalb derselben. Aus Viskositätsmessungen (71) sowie der Bestimmung der Schallgeschwindigkeit in Äthylenoxid-Addukten (48) läßt sich ein lockeres Viererhydrat ableiten, das besonders bei Temperaturerhöhung zum festen Zweierhydrat abgebaut wird. Ein 1 : 1-Hydrat, das sich aus überhitzten Polyätherlösungen abscheidet und ein 1 : 3-Hydrat sind von untergeordneter Bedeutung. Wichtig ist jedoch, daß solchen Hydraten große Wasserassoziate anhaften können, die nach NEMETHY und SCHERAGA (59,60) u.a. Autoren als sog. Cluster oder cybotaktische Gruppen bezeichnet werden und wesentlich zur Lösungsvermittlung beitragen.

Nun sind aber in einer Polyäthylenoxidkette konstanter Länge nicht alle Äthersauerstoffe in gleichem Maße

zu Anlagerungsreaktionen befähigt; unabhängig davon, ob es sich bei den Addenden um Protonen oder Kationen handelt. In Erkenntnis dieser Tatsache wurde von WURZSCHMITT (88) der Begriff des "Oxonierungsgrades" eingeführt. Dieser gibt den in Prozenten ausgedrückten Anteil der durch Protonen oder Kationen besetzten Sauerstoffatome in einer Polyätherkette an und läßt sich durch den Ausdruck

$$\text{Oxonierungsgrad} = \frac{100x}{x+y}$$

x = besetzte Sauerstoffatome

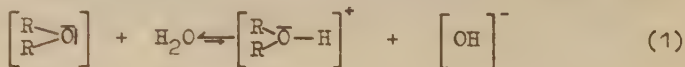
y = unbesetzte Sauerstoffatome

wiedergeben. Die Summe von x+y ist zugleich die Anzahl der Äthylenoxidunimeren ($\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$) und zahlenmäßig gleich dem Polymerisationsgrad.

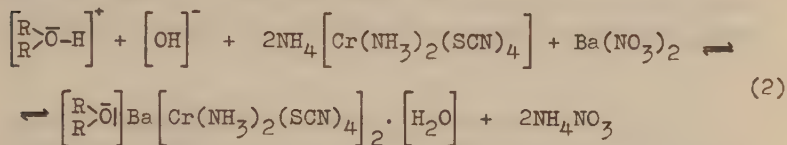
In Gegenwart von Erdalkalikationen sind die pH-Bedingungen, unter denen Niederschläge zustande kommen, von untergeordneter Bedeutung. Die z.B. mit Ba^{2+} -Ionen entstehenden Komplexe, bei denen Barium am Äthersauerstoff angelagert ist, entsprechen somit auch nicht den Meerwein'schen Trialkyloxoniumhalogeniden. Die Benennung der Fällungen als Oxoniumverbindungen erfolgt in Anlehnung an WURZSCHMITT (88).

Wie die Untersuchungen mit Ammoniumreineckeat in Gegenwart von Bariumionen lehren, ist hier für eine "Polyoxonierung" kein saures Milieu erforderlich. Während die Fällung der Alkaloidreineckeate stark vom pK_B -Wert der Alkaloide abhängt und der pH-Wert des Reaktionsmediums entscheidend für die Bildung eines Mono- oder Direineckeats ist, bilden sich PEO-Ba-Reineckeate innerhalb des pH-Bereiches 1-10 quantitativ.

Beim Lösen eines Polyäthylenoxids in Wasser stellt sich folgendes Gleichgewicht ein:



Dieser von WURZSCHMITT als "kationaktives Polyoxoniumhydroxid" bezeichnete Komplex reagiert mit dem Reineckeatanion in Anwesenheit von Ba^{2+} -Ionen. Bei den hochmolekularen PEO können Protonen die Stelle des Bariums einnehmen.



Die Ausfällung des Reineckeat-Komplexes stört das Gleichgewicht (1), so daß sich Polyoxoniumionen nachbilden und letztlich die Protolyse des Lösungsmittels entscheidend ist. Wenig polare Lösungsmittel wie Alkohol und Aceton geben keinen Komplex, sie eignen sich sogar als gute Solventien für die Fällungen.

Es besteht kein Zweifel, daß die Anlagerung des Reineckeatanions an das Barium erfolgt und dieser Gesamtkomplex mit dem Barium über den Äthersauerstoff gebunden ist. Über die Bindungsart zwischen Kation und dem Äthersauerstoff herrscht Uneinigkeit; DOSCHER (21) bezeichnet sie als koordinativ.

Der höhere Oxonierungsgrad niedermolekularer PEO, der in gleichem Maße bei gewichtsanalytischer und spektral-photometrischer Analyse auftritt, ist einem Wechsel in der Raumstruktur der PEO zuzuschreiben. Diese Änderung führt aber auch dazu, daß die Komplexstabilität hochmolekularer PEO zunimmt, so daß es unter gewissen Bedingungen gelingt, Gemische hoch- und niedermolekularer PEO zu trennen.

Die Verwendung der PEO verschiedenen Molekulargewichts ist in der pharmazeutischen Praxis üblich. So ist die Unguentum Polyaethylenglykoli des 3. Nachtrags zum DAB6 aus gleichen Teilen PEO 300 und PEO 1500, Polyethylene Glycol Ointment USP XVII aus sechs Teilen PEO 400 und vier Teilen PEO 4000 hergestellt. Die Hydroxylzahl oder die Ergebnisse einer Viskositätsmessung liefern keinen Aufschluß über die anteilige Zusammensetzung.

Salbenförmige Gemische können recht unterschiedliche Mischungsverhältnisse hoch- und niedermolekularer PEO aufweisen und trotzdem hinsichtlich ihrer Konsistenz der Ung.Polyaethylenglykole des 3.Nachtrags zum DAB6 entsprechen. Die im experimentellen Teil beschriebene Differenzierung ermöglicht eine quantitative Trennung und dient somit der Beurteilung der erwähnten Arzneibuchpräparate.

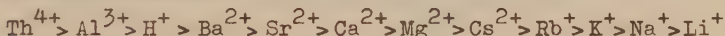
Die Fällungen mit komplexen Quecksilberjodiden, die wie das Reineckesalz ebenfalls als Alkaloidnachweisreagenzien Verwendung finden, lassen darauf schließen, daß auch hier räumliche Verhältnisse der Polyätherkette das Reaktionsverhalten bestimmen. Ähnlich wie bei den Fällungen mit Reineckesalz beobachtet wirken nicht alle Kationen gleichermaßen oxonierend. Die beständigsten Komplexe werden wiederum mit Ba-Ionen erzielt.

Das nahezu undissoziierte Quecksilberjodid bildet mit löslichen Jodiden, z.B. BaJ_2 unter Entstehung der komplexen Ionen $[\text{Hg}^{\text{II}}\text{J}_3]^-$ und $[\text{Hg}^{\text{II}}\text{J}_4]^{2-}$ gelb gefärbte Lösungen (84). Aus solchen Lösungen, bei denen auf ein Bariumatom nicht ganz ein Quecksilberatom trifft, wird aus sterischen Gründen der Komplex $\text{Ba}[\text{HgJ}_3]_2$ zur Anlagerung an die Ätherbrücke des PEO ausgewählt. Der anorganische Reaktionspartner ist mit einem Molekulargewicht von 1300 nicht nur sehr schwer, sondern scheint - bedingt durch die sehr großen Ionenradien der sechs Jodidionen - Wechselbeziehungen mit den benachbarten CH_2 -Gruppen des PEO einzugehen. Die spektralphotometrischen Ergebnisse deuten darauf hin.

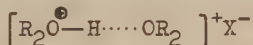
Auf das Zustandekommen einer festen Bindung am freien Elektronenpaar des Äthersauerstoffs scheint der Ionenradius bzw. die Elektropositivität des Kations Einfluß zu haben. Bei Verwendung von Beryllium und Magnesium anstatt des oben erwähnten Bariums bilden sich keine unlöslichen Komplexe mehr. In der ersten Gruppe des Periodensystems erzeugen Kalium und alle größeren Ionen gute Fällungen, wäh-

rend Natriumquecksilberjodid selbst bei hohen Konzentrationen mit PEO nicht mehr im Sinne der Bildung eines Niederschlages reagiert.

Der Einfluß von Elektrolyten auf Polyäther kann recht unterschiedlicher Art sein. Auf Grund elektrophoretischer Messungen an Polyglykolätherderivaten wurde festgestellt, daß in Gegenwart entsprechend negativer Ladungsträger dem Äthersauerstoff eine positive Ladung induziert wird (39,76). Als Träger negativer Ladung können auch Salze fungieren, und so spricht man Erdalkalitionen einen "salting in-effect" zu (21), während Salze von Alkalitionen einen Aussalzeffekt verursachen. Alkalitionen scheinen die Hydrathülle am solvatisierten Äthersauerstoff zu zerstören, wie die eigenen Befunde zur Dehydratation zeigen. Da andererseits die Bindungstendenz der Erdalkalimetalle mit steigendem Atomgewicht wächst, ergibt sich eine Analogie zur Hofmeisterschen Reihe (78), nach der die Affinität der Kationen zum Solvens in der Reihenfolge abnimmt:



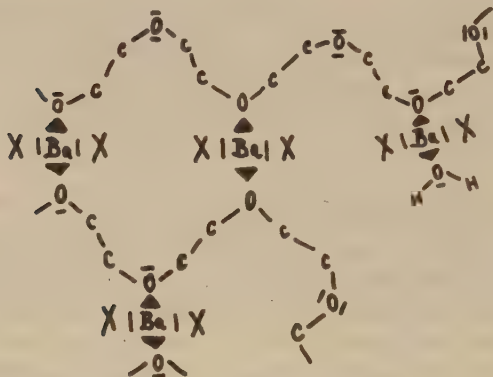
Auch die Stellung des Wasserstoffions in dieser Reihe scheint im Hinblick auf Äther gerechtfertigt. So besitzen sämtliche Dialkyloxoniumsalze nach KLAGES (38) die Tendenz zu einer weiteren Ätheranlagerung, was zu einer hohen Beständigkeit des resultierenden Komplexes führt. Die Bindung erfolgt hier wahrscheinlich über Wasserstoffbrücken:



Äther bilden aber auch Additionskomplexe mit Kationen, deren Valenzschale nicht aufgefüllt ist. Die bekanntesten sind die Diätherate von Magnesiumchlorid oder Grignard-Verbindungen. Dabei sind nicht alle Äther geeignete Lösungsmittel, die resultierenden Komplexe sind in manchen Fällen, z.B. bei Verwendung von Isopropyläther oder Dioxan in einem Überschuß des Lösungsmittels unlöslich.

Mit Erdalkalikationen, deren Eignung vom Ionenradius abhängig zu sein scheint, bestünde in Analogie zu den eben genannten Fällen die Möglichkeit zu einer intermolekularen Kettenverknüpfung (Abb.24). Diese könnte, wie hier in einer Modellzeichnung zur Diskussion gestellt wird, zur Erklärung der hohen Komplexbeständigkeit der PEO-Ba-Verbindungen dienen.

Abb.24 Intermolekulare Kettenverknüpfung von Polyäthylenoxiden



Sind die intermolekularen Kettenabstände zu groß, so übernimmt ein Wassermolekül die Koordinationslücke. Eine intramolekulare Komplexbindung über den in einer Kette benachbarten Sauerstoff ist auszuschließen, doch besteht infolge Kettenfaltung zwischen weiter entfernt liegenden Sauerstoffen derselben Kette die Möglichkeit einer intramolekularen Kettenverknüpfung.

Solche Kettenverknüpfungen sind auch in Form der inter- und intramolekularen Assoziation der endständigen Hydroxylgruppen an mittelständige Äthergruppen bekannt (22,45). Diese Assoziation besteht jedoch kaum in wässriger Lösung, sie steigt in der Reihe Acetonitril, Dioxan, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff an. In neuerer Zeit wurden jedoch nicht nur in apolaren Lösungsmitteln, sondern auch in Wasser Assoziationen der Hydroxylgruppen beobachtet, die durch Metallionen gefördert werden (23).

Die ermittelten Oxonierungsgrade wären demnach größer, aber höchstens doppelt so groß wie die sich infolge des Ba-Gehaltes ergebenden. Die Schwierigkeit einer experimentellen Beweisführung liegt allerdings in der Tatsache,

daß viele Äthersauerstoffe aus räumlichen Gründen ungebunden bleiben und die Fällungsreaktionen nicht stöchiometrisch ablaufen. Dem Oxonierungsgrad kommt somit innerhalb der polymerhomologen Reihe nur ein orientierender Charakter zu. Eine nicht unerhebliche Rolle scheint bei Fällungsreaktionen auch die Struktur des Komplexanions zu spielen. Die Anionen, wie Reineckeat, Tribrenzcatechinarсенat, Tetraphenylborat, die Heteropolysäuren u.a., sind durchwegs selbst komplexer Natur und beanspruchen somit einen großen Raum. Lösungsvermittelnde Hydratwassermoleküle werden dadurch verdrängt und der PEO-Komplex fällt aus. Beschaffenheit des Fällungspartners einerseits und Raumstruktur des Polyäthylenoxyds auf der anderen Seite bestimmen somit das Reaktionsverhalten.

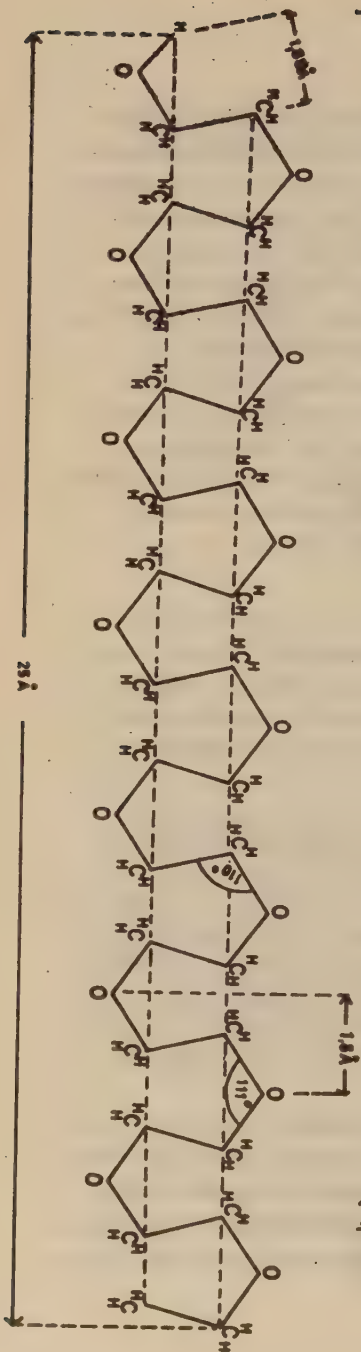
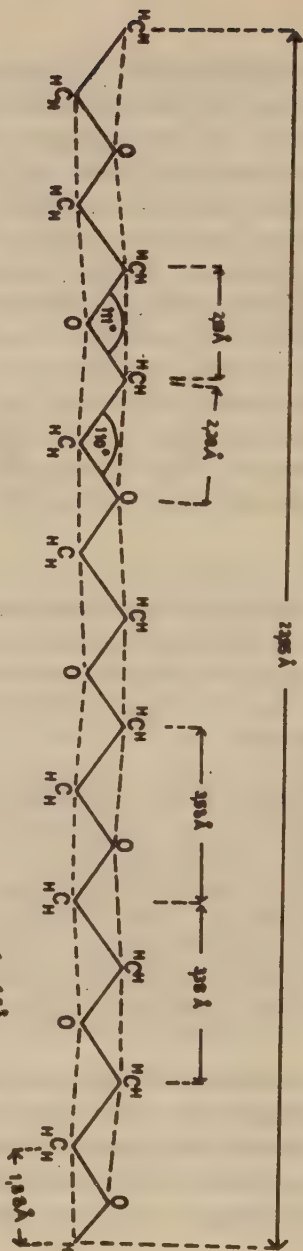
Alle Additionsreaktionen an PEO, insbesondere deren Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad, lassen sich nur auf Grund der Strukturgegebenheiten klären. Während die Polyoxymethylene die einfache Paraffin-Zickzack-Struktur aufweisen, ist die freie Drehbarkeit der PEO-Kette wesentlich größer.

Da die Viskositätszahlen der PEO in Lösung weit geringer sind als die für eine gestreckte Zickzack-Kette berechneten, schloß STAUDINGER (77) auf das Vorhandensein einer Mäanderform dieser Polymeren. Gleichzeitig erkannte SAUTER (72) bei Röntgenuntersuchungen an PEO die Mäanderkette. Seit diesen grundlegenden Arbeiten werden PEO-Modelle diskutiert, die im wesentlichen die bekannte Zickzack- sowie die Mäanderform darstellen (Abb.25), wobei die einzelnen Autoren lediglich darin verschiedener Auffassung waren, welche Dehnung den Ketten zukommt und bei welcher Kettenlänge ein Übergang von der Zickzack- zur Mäanderform - also eine Kettenkontraktion - erfolgt.

Einer Gruppe von japanischen Forschern (54,55, 79) sowie den Engländern PRICE und KILB (66) gelang in den letzten vier Jahren eine genauere Darstellung der wahren Verhältnisse, bei der auch die Möglichkeit der freien Rotation um C-C-Bindungen sowie die Dipolanordnung der Äther-

Abb. 25 Geometrische Konstruktion einer Polyäthylenoxid-Zick-Zack- und Mäanderkette
anhand röntgenographischer Befunde; nach RÖSCH (70).

64



sauerstoffe berücksichtigt sind (Abb.26). Man hat sich danach eine Polyäthylenoxidentkette um eine Achse schraubenförmig gewunden vorzustellen. Hierbei resultiert eine Helixstruktur. Innerhalb dieser Helixspirale nimmt jedes 7te Sauerstoffatom die gleiche räumliche Stellung ein. Da bis zur Erreichung der alten Ausgangsposition zwei Windungen durchlaufen werden, spricht man von einer 7_2 -Helix. Diese 7 Äthylenoxidunimeren bilden die Kantenlänge einer Elementarzelle und wiederum 4 7_2 -Helixspiralen ergeben eine Elementarzelle.

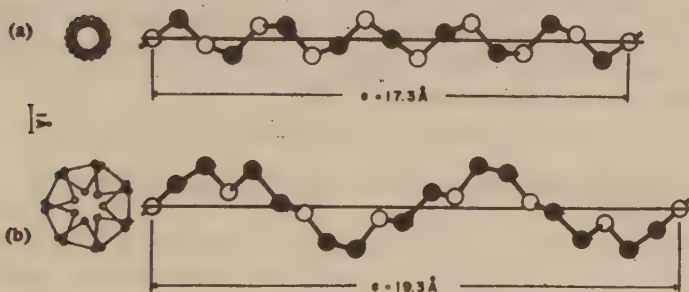


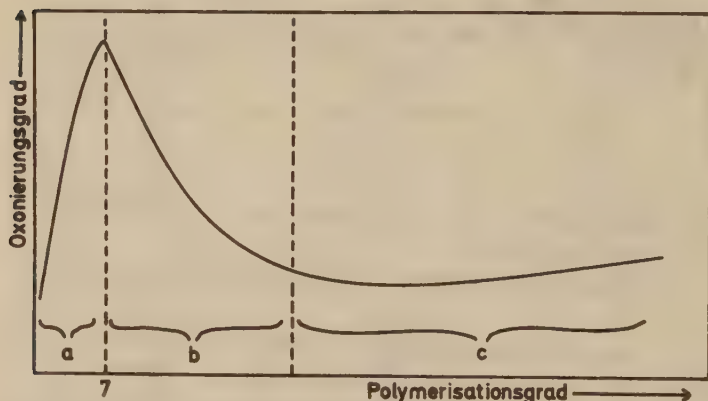
Abb.26 Helixmodell von Polyoxymethylen (a) und Polyäthylenoxid (b).

o = Äthersauerstoff • = Methylengruppe

Das unterschiedliche Lösungsverhalten der Polyäthylenoxide gegenüber dem Polymethylenoxid sowie die Additionsreaktionen an den Äthersauerstoff des Polyäthylenoxids dürften, wie aus den Aufsichtsmodellen gut ersichtlich, aus der unterschiedlichen Anordnung der Dipole erklärlich sein. Die zentrale Anordnung der Sauerstoffatome in Modell b erhöht deren Dipolmoment.

Diese sog. molekulare Betrachtungsweise, bei der die im kristallinen Zustand vorhandene Folge der Konformation von Kettenatomen zugrunde gelegt wird, gewinnt in neuerer Zeit an Bedeutung (22). Eine Erhaltung der Helix in Lösung ist dabei stark vom Lösungsmittel abhängig: Während in Methanol nach ELIAS und LYS (24) die Helix zum größten Teil erhalten bleibt, liegt in Wasser oder Acetonitril weitgehend ein statistisches Knäuel vor, das die maximal mögliche Entropie zu erreichen sucht, oder anders ausgedrückt: Das Gleichgewicht zwischen Helix und statistischem Knäuel ist in wässriger Lösung in Richtung größerer Unordnung, also Knäuel, verschoben.

Die Anordnung gleichgerichteter Dipole und eine damit verbundene hohe Elektronegativität der Äthersauerstoffe ist somit für alle Oxonierungsreaktionen ausschlaggebend. Vergleicht man die Oxonierbarkeit der Polyäthylenoxide bei steigender Polymerisation, so läßt sich für alle anorg. Komplexbildner (nur Phenole reagieren anders) folgende allgemein gültige Beziehung ableiten:



Es ergeben sich hieraus drei Polymerisationsintervalle (a, b, c), deren unterschiedliche Oxonierbarkeit anhand der neuen Erkenntnisse des strukturellen Aufbaus des Polyäthylenoxids ihre Deutung erfahren kann:

a) Unterhalb eines Polymerisationsgrades von 7, das entspricht einem Molekulargewicht von ca. 300, ist die Ausbildung einer Helix und damit gleichgerichteter Dipole nicht mehr in demselben Maße gegeben wie bei höherpolymeren Polyäthylenoxiden. Das Molekulargewicht von 300 bildet durchwegs die untere Grenze für die meisten Fällungsreaktionen.

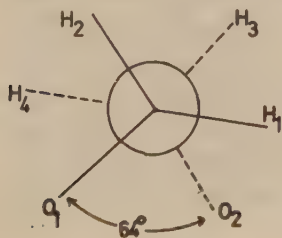
b) Ein günstiges Dipolmoment sowie sterisch geeignete Verhältnisse infolge Kettendehnung bei der Hydratisierung führen zu hoher Oxonierung. Das Gleichgewicht Helix-Knäuel ist in Richtung Knäuel unter Beibehaltung eines hohen Ordnungsprinzips verschoben. Dipol- und Dehnungsoptimum gegenüber den meisten Fällungsreagenzien bestehen bei einem Polymerisationsgrad von 7.

c) Erhöhung der Polymerisation bedingt nach der Beziehung

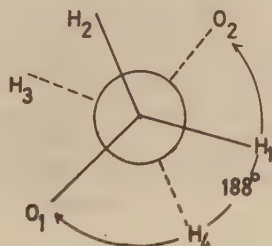
$$\bar{\rho}(\text{Knäuel-dichte}) = k \cdot \frac{1}{\sqrt{M}}; \quad \text{(Ableitung aus dem Kuhn'schen Wurzelgesetz)}$$

(82) eine Lockerung des Knäuelvolumens und damit eine Abnahme gleichgerichteter Sauerstoffdipole durch Kettendehnung. Eine mögliche Deutung einer geringen Zunahme des Oxonierungsgrades mit fortschreitender Polymerisation, die in einigen Fällen auftrat, könnte in einem Wechsel der Kettenverknüpfung der Äthylenoxidunimeren von der trans- zur gauche-Konformation gesehen werden.

Mit steigendem Molekulargewicht wird die trans-Form der $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ -Gruppe gegenüber deren gauche-Form zurückgedrängt, so daß sich die Polarität der Kette vergrößern kann (16,42).



gauche-Form



trans-Form

infolge hoher Basizität viel größer gegenüber allen Fällungsreagenzien als die des PEO. N-Basen reagieren jedoch mit Na-Tetraphenylborat, Na-Triphenylcyanoborat, Heteropolysäuren und Pikrinsäure bereits in Abwesenheit von Bariumionen, während wässrige neutrale Polyäthylenoxidlösungen erst nach Zugabe von Erdalkalitionen mit diesen Reagenzien gefällt werden. Der qualitative Nachweis und die quantitative Erfassung von Alkaloiden und N-Basen in Polyäthylenoxidzubereitungen wird somit möglich.

Als Hinweis dafür, daß das Reaktionsverhalten sich tatsächlich nach den verschiedenen Basizitätsverhältnissen von N-Basen und Oxoniumstruktur richtet, kann folgende Beobachtung gelten: Im Gegensatz zu den Tetraalkylammoniumhydroxiden, die als sehr starke Basen vorliegen, ist Tetraphenylborwasserstoff eine sehr starke Säure. Als solche müßte der Tetraphenylborwasserstoff direkt auf Polyäther fällend wirken. In der Tat gibt das Filtrat einer 1 %igen wässrigen Lösung von Na-Tetraphenylborat oder Ammoniumreineckeat über einen starken Ionenaustauscher (z.B. Dowex 50WX8) mit hochmolekularen Polyäthylenoxiden sofort Fällungen.

Die Wasserstoffionenkonzentration übt jedoch nur auf die Bindungstendenz einen Einfluß aus, wie Wechselwirkungen mit den viel schwächer sauren Phenolen zeigen. Hier bestimmt deren lipophiler Charakter das Reaktionsverhalten in wässriger Lösung.

Die äußerst schwache Bindung phenolischer OH-Gruppen an PEO, sowie die Abhängigkeit von den Konzentrationsverhältnissen und der Temperatur sind der quantitativen Erfassung der zumeist flüssigen Reaktionsprodukte hinderlich. Die im 3. Nachtrag zum DAB6 als Inkompatibilität aufgeführte Wechselwirkung zwischen PEO und Phenolkörpern ist deshalb von Bedeutung, weil die Wirkungsabnahme phenolischer Arzneistoffe in Anwesenheit nichtionischer Tenside beträchtlich sein kann (5,83). Bekannt ist auch die merkbliche Konsistenzänderung vom PEO-Salbenzubereitungen bei Verwendung von Phenolen (34). Derartige Wechselwirkungen treten besonders bei PEO mit niedrigem Molekulargewicht oder unterhalb einer kritischen Phenolkonzentration nicht sichtbar in Erscheinung und werden in der Praxis leicht übersehen.

Wie aus den eigenen Befunden hervorgeht, handelt es sich bei der Assoziation der phenolischen OH-Gruppe mit dem O-Atom der PEO um die gleiche Reaktion, wie sie bei der Hydratisierung mit Wasser vorliegt. Solche Wasserstoffbrückenbildungen von Phenolen zu Äthern werden auch von anderen Autoren beschrieben (37,58,85). Reagieren nun Phenol und Wasser gleichzeitig mit PEO, so kommt es zu einer Konkurrenz um das freie Elektronenpaar des Äthersauerstoffs, die sich bei Überschreiten einer charakteristischen Phenolkonzentration in einem "squeezing out" des in erhöhtem Maße lipophil gewordenen PEO-Addukts ausdrückt, wobei diese Konkurrenzreaktion zu Gunsten des Phenols ausfällt. Die Abhängigkeit vom Massenwirkungsgesetz hat allerdings die Auflösung des resultierenden PEO-Phenol-Komplexes in einem Überschuß an Wasser zur Folge.

Will man diese Wechselwirkung stöchiometrisch erfassen, so gelingt dies am ehesten durch die Festlegung eines relativen Äquivalenzpunktes, der sich hier durch die eintretende Phasentrennung des Systems zu erkennen gibt. Die Titrationskurven (Abb.14,15) geben jedoch keine Auskunft über den Grad der Oxonierung, der stark konzentrationsabhängig ist, sondern nur Einblick in die Verhältnisse der Oxonierbarkeit.

Da sich bei einer Vergrößerung des Moleküls der Phenole zusehends deren Löslichkeit verringert, eine quantitative Umsetzung mit PEO aber von der Größe des Addenden abhängt, schien es interessant, Untersuchungen unter Anwendung des gut wasserlöslichen Phenolderivates Tribrenzcatechinarsensäure durchzuführen. Die erwarteten Reaktionen waren zu beobachten. Ersetzt man zudem die Wasserstoffbrücke durch eine Kationbrücke in Form der Koordination von Erdalkalitionen, z.B. Ba^{2+} , so tritt selbst bei geringster PEO-Konzentration eine quantitative Fällung ein.

Die einfache Wasserstoffbrückenbindung ist äußerst labil, wie aus der Gleichgewichtsreaktion



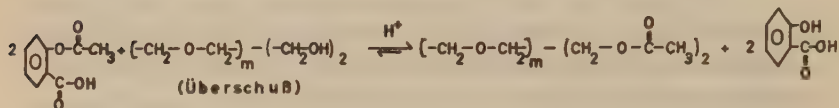
hervorgeht. Aus diesem Grunde erfährt im Gegensatz zu nichtionischen PEO-Addukten Phenol mit PEO praktisch keine antibakterielle WirkungseinbuÙe (81).

PEO-Phenolzubereitungen sind als Desinfektionsmittel grundsätzlich geeignet. Stark riechende Phenole, wie Lysol (82), hinterlassen z.B. nach einer Händedesinfektion einen unangenehmen Eigengeruch. Behandlung der Hände mit einer PEO-Salbe führt zu einer Desodorierung. Ein Schönheitsfehler liegt nur darin, daß beim Abwaschen der Hände der Phenolgeruch wieder auftritt.

Für den Wirkungsabfall der Phenole in PEO-Addukten scheint der Micelleinschluß und nicht die Reaktion mit dem Äthersauerstoff der PEO verantwortlich zu sein, so daß bei der Formgebung von Zubereitungen in der dermatologischen Praxis reinen Polyglykolen der Vorzug zu geben ist. Wenn somit Phenolkörper rezepturmäßig unter Verwendung von z.B. Ung.Polyaethylenglykoli 3.Nachtrag verarbeitet werden, so ist dieses Vorgehen in manchen Fällen durchaus gerechtfertigt.

Während die Wechselwirkung der Phenole mit PEO im Bereich hoher Konzentrationen durch einen visuell verfolgbaren Reaktionsablauf leicht erkannt wird, bereitet die Beobachtung einer Umsetzung mit geringen Substanzmengen Schwierigkeiten und wird oft durch das Fehlen sichtbarer Reaktionen übersehen. Mit den meisten Lösungsmitteln, die nicht als indifferent angesehen werden können, kommt es zu Konkurrenzreaktionen um den Äthersauerstoff. Anhaltspunkte dafür gibt die elutrope Lösungsmittelreihe.

Aus diesem Grunde wurde die Alkoholyse von Acetylsalicylsäure mit Polyäthylenglykolen in Chloroform als Solvens beobachtet. Wässrige PEO-Lösungen weisen zudem unterschiedliche pH-Werte (pH-Schwankung von 4,5 - 7,0) auf, welche die Reaktion beeinflussen.



In aprotischen Lösungsmitteln ist die Verschiebung des Gleichgewichts nach rechts im Sinne obiger Gleichung nur noch durch das Angebot an alkoholischen Hydroxylgruppen sowie durch die Komplexbindung des entstandenen Phenols bedingt. Da auch bei hochmolekularen Polyäthylenglykolen unter den gegebenen Versuchsbedingungen ein Überschuß an alkoholischen Endgruppen vorhanden ist, wird hier die Zunahme der Wechselwirkung der freien Salicylsäure mit steigendem Molekulargewicht der Polyäthylenglykole in einer Sekundärreaktion offenkundig. Die Verschiebung des Gleichgewichts nach rechts wird durch den Entzug des Reaktionspartners Salicylsäure infolge zunehmender Komplexbindung mit steigender Polymerisation gefördert.

Ist durch das Fehlen alkoholischer OH-Gruppen der erste Reaktionsschritt unterbunden, wie das durch den Einsatz zweifach methylierter Polyäthylenglykole der Fall ist, so unterbleibt auch die Sekundärreaktion und der Ester der aromatischen Oxycarbonsäure erfährt darüber hinaus eine Stabilisierung. Diese Schonung phenolischer Arzneistoffester läßt die Aufnahme verschiedenpolymerer Polyäthylenglykol-dimethyläther in eine Neufassung zum DAB7 als wünschenswert erscheinen.

D. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Beschreibung der Ausgangsmaterialien.

Tab. 10 Zusammenstellung der zur Untersuchung gelangten Polyäthylenoxide.

PEO-Typen	mittleres Molekulargewicht	Polymen Grad	Erstarrungspunkt °C nach DAB6	Viskosität bei 25°C in cP unverd. 50%ige Lsg.	
200	190-210	4	um -50	46-53	
300	285-315	7	unter -10	66-74	
400	380-420	9	0 bis +6	85-95	
600	570-630	13	15-25	130-150	13-15
1000	950-1050	22	35-40		18-22
1500	1400-1600	33	38-48		29-34
2000	1900-2200	45	48-52		40-48
4000	3900-4800	90	50-58		90-120
6000	5600-7000	135	55-62		170-220
20000	über 17000	über 385	um 60		über 2000

Die der Typenbezeichnung PEO angefügte Zahl gibt annähernd das mittlere Molekulargewicht des Präparates an (57).

Für die Überlassung von Ausgangsmaterialien sind wir den Firmen Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main; den Chemischen Werken Hüls AG, Marl; sowie der Fa. Brenntag GmbH, Mülheim (Ruhr) als Auslieferungslager der Union Carbide u. Chemicals Co., USA, dankbar.

- 1) Wassergehalt 0,3-0,5% (DAB6: höchstens 2%)
- 2) Aschegehalt unter 0,05% (DAB6: höchstens 0,15%),
überwiegend Na^+ und Cl^- enthaltend.
- 3) Org. Verunreinigungen: bei niedermolekularen PEO
Spuren von Acetaldehyd

Mit steigendem Molekulargewicht der Produkte erhöhen sich die Gefrierpunkte, Flammpunkte und die Viskosität, wogegen Dampfdruck, Hygroskopizität und Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln abnehmen.

II. Anordnung der Versuche.

1. Solubilisation von Jod sowie Bildung von Jod- und Jodkaliumjodid-Komplexen mit Polyäthylenoxiden.

a) Polyäthylenoxid 300 als Lösungsvermittler für J_2 .

In einer Verdünnungsreihe von 1-45% PEO mit Wasser wurden je 50 ml gesättigte Lösungen durch 18-stündiges Schütteln mit einem Überschuß an fein gepulvertem Jod in einem Thermostaten bei $20 \pm 1^\circ\text{C}$ hergestellt. Aus den gesättigten Lösungen pipettiert man 10 ml vorsichtig ab, wobei durch einen an der Pipettenspitze sich befindenden Wattepfropfen kleine kolloidale Jodmengen ausgeschlossen werden. Die Titration erfolgt mit n/100 Thiosulfatlösung (Stärke als Indikator).

b) Bestimmung der Grenzen der Lösungsvermittlung.

Die in einem Prozentbereich zwischen 10 und 40% PEO 300 auftretenden schwarzen Fällungen werden abzentrifugiert und gründlich mit Wasser gewaschen. Auf dem Wasserbad bei 100°C kann alles freie Jod absublimiert werden, wobei sich eine braune ölige Flüssigkeit ergibt, die in Wasser sehr schlecht, dagegen gut in Aceton löslich ist. In Natriumthiosulfatlösung löst sie sich allmählich unter Entfärbung. Erst beim Erwärmen im

Glycerinbad auf 175°C tritt Zersetzung ein, wobei das komplex gebundene Jod absublimiert.

c) Die Bildung von KJ_3 -Komplexen.

Die Untersuchungen erfolgten anhand von Verdünnungsreihen unter Verwendung von PEO der Molekulargewichte 600-6000. Zur Einwaage gelangten jeweils 9,000 g PEO; dazu pipettiert man 30 ml einer $2 \cdot 10^{-1}$ molaren KJ-Lösung und 10 ml n/10 Jodlösung. Festes PEO wird vor der Jodzugabe in der KJ-Lösung gelöst. Durch die n/10 Jodlösung erhöht sich der Gesamt-KJ-Gehalt auf 2,6%. Die braunen Fällungen, deren Farbintensität bei niedrigem Molekulargewicht zunimmt, bleiben 1 Stunde in der Kälte stehen. Hierbei kann der Grad der Polyoxonierung beobachtet werden. Die entstandenen Niederschläge werden in Glasfildertiegeln 1G4 abgenutscht und mit reichlich KJ-haltigem Wasser, dann mit sehr wenig reinem Wasser gewaschen. Das aufgefangene Filtrat gelangt mit n/100 Thiosulfatlösung zur Titration. Aus ihrem Ergebnis errechnet sich der Gewichtsanteil des komplex gebundenen Jods. Die Trocknung bereitete durch das hygroskopische Verhalten der PEO Schwierigkeiten, da die Produkte bei höheren Temperaturen schmelzen. In einer Gefriertrockenanlage Modell L2⁺⁾ konnten die Fällungen bei -20°C und einem Druck, der unter 1 Torr lag, getrocknet werden und gelangten schließlich zur Auswaage.

d) Die ultrarotspektroskopischen Untersuchungen erfolgten mit einem Beckmann-Spektralphotometer IR7. Die Messungen konnten unter Ausschluß von Lösungsmittel in einer kapillaren Schicht durchgeführt werden.

⁺⁾ WKF. Gesellschaft für elektrophysikalischen Apparatebau - Bensheim.

2. Durchführung der Reaktionen mit Kobalt(III)cyanwasserstoffsäure.

20 ml 1%ige PEO-Lösungen werden mit der gleichen Menge konzentrierter Salzsäure und anschließend tropfenweise mit Kobalt(III)cyanwasserstoffsäure versetzt. Die Fällung erfolgt nur bei den höhermolekularen PEO quantitativ. Die Niederschläge werden nach Filtration durch einen Glasfiltertiegel 1G4 im Vakuum über Ätzkali scharf getrocknet. Die spektralphotometrische Messung erfolgte in einem Beckmann-Spektralphotometer IR7. (2 mg Substanz/1,2 g KBr)

Die Darstellung der Hexacyanokobalt(III)-säure erfolgte über das Kaliumhexacyanokobaltat(III) nach BRAUER (9).

3. Bestimmung der Dehydratationspunkte.

Es wurden Verdünnungsreihen mit 1-molaren Natriumsulfatlösungen hergestellt, die im Liter 100 mg bis 10 g verschiedenmolekularer Polyäthylenoxide enthielten. Die Lösungen, die in einem Langhals-Stehkolben mit einem Teflon Magnetstab versehen sind, können auf einem heizbaren Magnetrührwerk erwärmt werden. In der Nähe des zu erwartenden Trübungspunktes beträgt die Temperaturzunahme ca. $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Die Ablesung erfolgt an einem Feinthermometer mit $1/10^{\circ}\text{C}$ -Einteilung, wobei als Trübungspunkt jene abgelesene Temperatur gewertet wird, bei welcher die Konturen der in die Lösung eintauchenden Quecksilberkugel nicht mehr scharf zu erkennen sind. Auf eine möglich Interpolation zwischen den Punkten klar-trüb und trüb-klar wurde verzichtet, da beim Erwärmen über den Dehydratationspunkt durch hierbei verdampfendes Wasser die Werte nicht genauer werden. Der das Thermometer umspülende Wasserdampf im Langhalskolben erübrigt auch eine Quecksilberfadenkorrektur. Die umgekehrte Bestimmung der Hydratationspunkte schien keinen experimentellen Vorteil zu bringen.

4. Die Differenzierung verschiedener Polyäthylenoxide mittels Reinecke-Salz.

- a) Fällung hoch- und niedermolekularer PEO-Ba-Reineckeate.

Zu 20 ml 0,5%iger Stammlösung (=100 mg PEO) werden 10 ml einer 10%igen BaNO_3 -Lösung und 20 ml einer 2%igen frisch bereiteten Lösung von Ammoniumreineckeat (filtriert durch ein gehärtetes Filter) pipettiert. Das Reaktionsgemisch bleibt 1/2 Stunde in Eiswasser stehen. Die hellrosa Fällung wird durch einen Glasfiltertiegel 1G4 (Schott&Gen) filtriert und mit wenig Eiswasser gewaschen. Die Prüfung auf Vollständigkeit der Fällung erfolgt im Filtrat mit einer 5%igen Phosphormolybdänsäurelösung. Anschließend trocknet man bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz.

- b) Bestimmung des Bariums im Komplex.

Der gewogene Komplex wird in warmem Aceton gelöst. Bei schlechter Löslichkeit helfen einige Tropfen 30%iger Wasserstoffperoxidlösung. Die auf 100 ml mit Wasser verdünnte Probe versetzt man mit 1 ml Eisessig sowie 10 ml gesättigter Ammoniumacetatlösung und fügt tropfenweise dem zum Sieden gebrachten Reaktionsgemisch 10%ige Ammoniumchromatlösung bis zur vollständigen Fällung zu. Anschließend wird filtriert, mit 0,5%iger Ammoniumacetatlösung chromatfrei gewaschen, bei $500-600^\circ\text{C}$ schwach geglüht und das BaCrO_4 gewogen.

- c) Messung der Lichtabsorption im UV-Bereich.

50 ml des PEO-Ba-Komplexes löst man in einem 100ml-Meßkolben mit Aceton, füllt mit Aceton auf und verdünnt 10 ml dieser Lösung nochmals mit 90 ml Aceton. Die registrierende Messung erfolgt bei einer Schichtdicke von 10 mm in einem Beckmann-Spektralphotometer Modell DK2 wegen der geringen Durchlässigkeit des Lösungsmittels für kurze Wellenlängen bei hoher Empfindlichkeit.

d) Selektive Fällung des hochpolymerisierten Anteils in PEO-Gemischen.

Zur Einwaage gelangen etwa 200 mg des Gemisches hoch- und niedermolekularer PEO. Man löst in 20 ml Wasser, fügt 20 ml einer 20%igen Ammoniumreineckeatlösung hinzu und läßt 1 Std. in Eiswasser stehen. Die Fällung wird durch einen Glasfiltertiegel 1G4 filtriert, mit einer eisgekühlten 2%igen Ammoniumreineckeatlösung nachgewaschen und bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Man löst die Fällung mit wenig heißem Aceton vom Tiegel, spült in einen 100ml-Meßkolben, füllt mit Wasser auf, versetzt 20 ml davon mit 3 ml alkalischer Seignette-Salzlösung (Fehling II) und läßt 5 Min. auf dem Drahtnetz sieden. Durch Zerstören des Chrom-Komplexes tritt eine Verfärbung der Lösung von rosa nach hellgrün ein. Nach dem Abkühlen wird mit 20 ml 20%iger Salpetersäure angesäuert, mit 5 ml 0,1 n AgNO_3 versetzt und mit 0,1 n NH_4SCN zurücktitriert (Eisen(III)-ammoniumsulfat als Indikator).

1 ml 0,1 n AgNO_3 entspr. 8,4 mg Reineckesalz
(Mol.gew. 336,2)

Die Differenz des so ermittelten Reineckeateanteils und des Gewichts der Fällung ist der hochmolekulare Anteil.

5. Nachweis der Polyäthylenoxide mittels ihrer Ba-Quecksilber-Komplexe.

a) Herstellung der Ba-Quecksilberjodidlösung:

Etwa 31 g Bariumjodid und 25 g Quecksilberjodid werden mit Wasser zum Liter gelöst und die gelbe Flüssigkeit nach 24 Std. filtriert.

b) Herstellung der PEO-Ba-Quecksilberjodid-Fällung:

10 ml 1%ige PEO-Lösungen (=100mg PEO) verschiedenen Molekulargewichts werden mit 50 ml Bariumquecksilberjodidlösung versetzt und nach 30 Min. in einem Glasfiltertiegel 1G4 abgenutscht, mit wenig kaltem Wasser gewaschen, bei 105°C getrocknet und gewogen. Die Prü-

fung auf Vollständigkeit der Fällung erfolgt mit Phosphormolybdänsäure.

- c) Ermittlung der stöchiometrischen Zusammensetzung des anorganischen Komplexanteils:

50 ml 0,2%ige PEO-Lösungen verschiedenen Molekulargewichts werden mit 25 ml Bariumquecksilberjodidlösung versetzt und von der entstehenden gelben flockigen Fällung nach 30 Min. durch ein gehärtetes trockenes Filter SS.Nr.1575 abfiltriert.

- ca) Bestimmung des Ba-Gehaltes im Komplex:

25 ml des Filtrats werden mit 25 ml Methanol, 10 ml Ammoniaklösung sowie 0,5 ml Phtaleinpurpur-Mischindikatorlösung (Merck) versetzt und mit 0,1 m Titriplex-III-Lösung von violett nach gelbgrün titriert. Als Indikator erwies sich auch eine Verreibung von 0,1 g Phtaleinpurpur, 0,005 g Methylrot und 0,05 g Diamingrün mit 10 g Natriumchlorid als günstig. in 10 ml der Ba-Quecksilberjodidstammlösung wird das Ba^{2+} -Ion in gleicher Weise bestimmt. Das gebundene Barium ergibt sich aus der Differenz.

- cb) Bestimmung des Hg-Gehaltes im Komplex:

Auch hier wird das gebundene Quecksilber indirekt bestimmt. 10 ml der Stammlösung oder 25 ml des jeweiligen Filtrats aus der PEO-Ba-Quecksilberjodidfällung werden mit 10 ml 2n Natronlauge und nacheinander mit einem Gemisch von 3 ml reiner 40%iger Formalinlösung in 10 ml Wasser unter dauerndem Schwenken versetzt und 2-3 Min. geschüttelt. Dann säuert man mit 20 ml Eisessig an und versetzt mit 25 ml n/10 Jodlösung. Nachdem das Quecksilber wieder in Lösung ist, wird mit n/10 Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert (Stärke als Indikator).

- d) Versuchsanordnung zur Aufnahme der Infrarotspektren.

Die Spektren von 5 mg reinem PEO 6000 und 10 mg PEO 6000-Ba-Quecksilberjodid in 1,2 g Kaliumbromidpresslingen wurden im Spektralphotometer Beckmann IR7 aufgenommen.

6. Quantitative Bestimmung anhand der Tetraphenylbor-Ba- bzw. Triphenylcyanobor-Ba-Komplexe.

a) Herstellung der Reagenzlösung:

5 g Tetraphenylbor- Na^+ bzw. Triphenylcyanobor- Na^{++}) kommen in 140 ml entmineralisiertem Wasser zur Lösung. Die Kalignostlösung, die meist trübe ist, wird mit 1 g Aluminiumoxid nach Brockmann kräftig geschüttelt und durch ein gehärtetes Filter filtriert. Caesignost gibt klare Lösungen und ein Filtration erübrigt sich meist. Die Lösungen sind in Polyäthylenflaschen längere Zeit haltbar.

b) Durchführung der Fällung:

Zu 10 ml einer wässrigen Lösung, die etwa 100 mg PEO enthält, fügt man 2 ml Eisessig sowie 2 ml Bariumchloridlösung, 10%ig, hinzu und erhitzt 10 Min. auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird mit 10 ml Wasser verdünnt sowie 10 ml Reagenzlösung hinzupipettiert. Die Fällungen bleiben 12 Std. bei Zimmertemperatur stehen, werden dann durch eine Glasfilternutsche 1G4 (Schott&Gen.) filtriert und mit wenig Eiswasser gewaschen. Trocknen und Wägen entfällt.

c) Spektralphotometrische Messung:

Der noch feuchte Niederschlag wird mit N,N-Dimethylformamid von der Glasfilternutsche gelöst, dann im Meßkolben auf 50 ml aufgefüllt. Von der so bereiteten Stammlösung verdünnt man nochmals 0,1 - 1,0 ml (Vorlage) in einem 20ml-Meßkolben und mißt in einem UV-Spektralphotometer bei 267 bzw. 266 nm die Extinktion bei 1 cm Schichtdicke. Den Eichkurven ist das entsprechende Komplexgewicht zu entnehmen (mg Komplex/L), sodaß sich der Gehalt an PEO nach folgender Formel errechnet:

$$\text{mg PEO (Mol.gew. x)} = \frac{\text{mg Komplex/L}}{\text{ml Vorlage}} \cdot \text{Faktor PEO (Mol.gew. x)}$$

+) Kalignost (Natriumtetraphenylborat) z.A. E. Merck Darmstadt

++) Caesignost (Natriumtriphenylcyanoborat) puriss.

Fluka AG. Chem. Fabrik Buchs SG.

Die Umrechnungsfaktoren für das jeweilige Molekulargewicht x der Polyäthylenoxide finden sich in Tab.7. Die abgebildeten Spektren und die Eichkurven wurden mit einem Beckmann-Spektralphotometer DK2A aufgenommen.

7. Fällungsreaktionen mit Pikrinsäure.

1-3 g PEO der Molekulargewichte 300-20000 werden in 100 ml 5%iger Bariumchloridlösung zum Sieden erhitzt und auf 20°C abgekühlt. Die Lösung läßt man unter Rühren langsam zu 300 ml 1%iger Pikrinsäurelösung zulaufen. Das ausgeschiedene Harz wird im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet; es entstehen goldgelbe amorphe Substanzen.

8. Ermittlung der Empfindlichkeit von Alkaloidfällungsreagenzien gegenüber Polyäthylenoxiden.

Herstellung der Fällungsreagenzien:

Die Mengenangaben erfolgen für 100 ml Lösung. Reagenz Nr.1 wird zusätzlich mit 1 g Aluminiumoxid nach Brockmann geschüttelt. Alle Lösungen werden filtriert.

- Rg.1 3,0 Tetraphenylbor-Natrium p.A., 3,0 Bariumchlorid
- Rg.2 3,0 Triphenylcyanobor-Na p.A., 3,0 Bariumchlorid
- Rg.3 3,0 Quecksilber(II)jodid, 3,0 Bariumjodid
- Rg.4 3,0 Molybdätophosphorsäure p.A., 3,0 Bariumchlorid
- Rg.5 3,0 Wolframatokieselsäure p.A., 3,0 Bariumchlorid
- Rg.6 5,0 Brenzcatechinarsensäure, 3,0 Bariumchlorid
- Rg.7 3,0 Reinecke-Salz p.A., 3,0 Bariumchlorid
- Rg.8 2,0 Kaliumjodid, 1,0 Jod

Die Nummerierung der Reagenzien entspricht der Bezeichnung in Tabelle 8.

9. Reaktionen mit Phenolen.

- a) Turbidimetrische Titration mit Mono- Di- und Trihydroxybenzolen.

Ein lichtelektrisches Kolorimeter nach B.Lange, versehen mit 100 ml-Küvetten wird auf einen Magnetrührer derart gestellt, daß in einer der Küvetten rasches mechanisches Rühren möglich ist. Mit 0,6 molaren Phenollösungen wird direkt in die Küvette titriert. Wegen der

Linearität der Trübungszunahme schaltet man ein Grünfilter von 525 nm vor (25). Eine Minute nach jeder Phenolzugabe erfolgt die Messung der Schwächung des durchgehenden Lichtes. Entscheidend dabei ist, daß die Lichtabsorption erst bei Überschreiten der kritischen Phenolkonzentration zunimmt. Die Konzentrationsangaben der Abb. 14,15,16 beziehen sich auf die Gesamttitrationslösung.

b) Fällung als Ba-Brenzcatechinarsenat.

ba) Herstellung der Tribrenzcatechinarsensäure:

27 g Arsen(V)oxydhydrat werden in 70 ml siedendem Wasser gelöst, 44 g Brenzcatechin zugegeben und die Lösung filtriert. In der Kälte scheiden sich große rhombische Kristalle ab.

bb) Fällung von PEO über das Bariumsalz:

10 g Tribrenzcatechinarsensäure gelangen in 100 ml Wasser zur Lösung. Zu 10 ml 1%iger PEO-Lösungen (=100 mg PEO) pipettiert man 5 ml Bariumchloridlösung 10%ig, sowie 25 ml der Reagenzlösung und läßt 8 Std. stehen. Die Fällung wird durch einen Glasfildertiegel 1G4 (Schott&Gen.) filtriert und mit wenig Eiswasser gewaschen. Die Trocknung erfolgt bei 105°C oder besser im Vakuum über Phosphor-pentoxid bis zur Gewichtskonstanz.

c) Spektralphotometrische Analyse der Komplexe:

10 mg Komplex werden in 10 ml Aceton gelöst und mit Wasser auf 100 ml verdünnt. Die Aufnahme der Spektren erfolgte in einem Beckmann-Spektralphotometer DK2A bei einer Schichtdicke von 1cm und einer Konzentration von 1 mg/100 ml PEO-Komplex.

10. Nachweis der Assoziation von Phenol an PEO.

Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit einem Beckmann-Spektralphotometer IR7. Die Spektren der Proben wurden ohne Lösungsmittel bei 40°C als kapillare Schicht in dem Wellenlängenbereich 900-1200 cm⁻¹ und

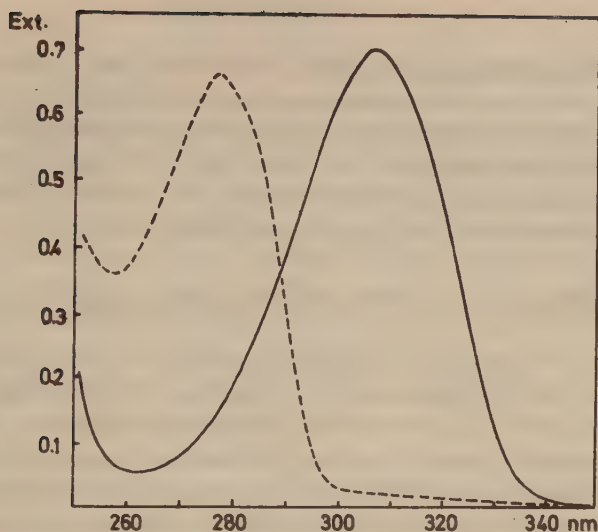


Abb.27 Absorptionsspektrum von Acetylsalicylsäure----
($5 \cdot 10^{-4}$ mol) und Salicylsäure — ($1,5 \cdot 10^{-4}$ mol)
in Chloroform.

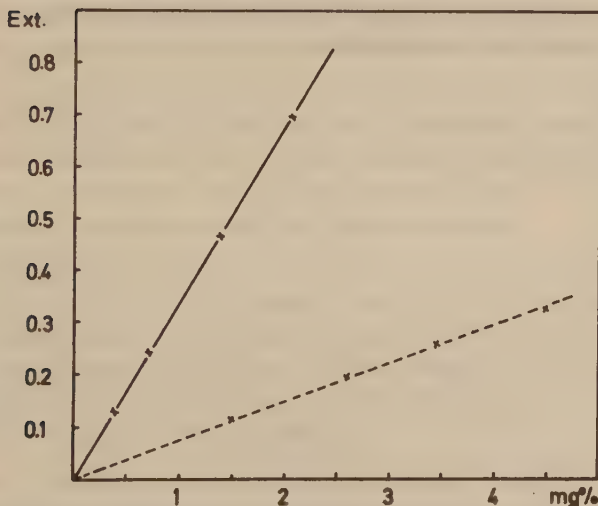


Abb.28 Eichgeraden zur spektralphotometrischen Be-
stimmung von Salicylsäure bei 307 nm —
und Acetylsalicylsäure bei 277 nm ---- in
Chloroform

einer Schreibergeschwindigkeit von $20 \text{ cm}^{-1}/\text{min.}$ aufgenommen, wobei die Maximalabsorption der Ätherbande von PEO 1000 (I) derjenigen der PEO-Phenol-Anlagerungsverbindung (II) angeglichen ist (Abb.19). (II) wurde im Gewichtsverhältnis PEO 1000 : Phenol = 1 : 2 hergestellt, wobei nach kurzer Zeit eine klare Lösung resultiert.

11. Verfolgung der Alkoholyse von Acetylsalicylsäure.

360,3 mg Acetylsalicylsäure ($2 \cdot 10^{-2} \text{ mol}$) werden in 100 ml Chloroform p.A. gelöst. Ihre Bestimmung erfolgt nach Vorschrift des Entwurfes zum DAB7; sie war frei von Salicylsäure. Je 10 g der Polyäthylenglykole 200, 300, 600, 2000, 6000 in 10 ml obiger Chloroformlösung werden in geschlossenen Kolben bei $20 \pm 1^\circ \text{C}$ temperiert. Die Messung erfolgt nach 5 Stunden, 3, 5 und 10 Tagen. Zur UV-spektralphotometrischen Bestimmung nimmt man 0,5 bzw. 1,0 ml von obigem Ansatz in 20 ml Chloroform auf. Die Aufnahme der Spektren wurde mit einem selbstschreibenden Spektralphotometer Beckmann DK2A in Quarzküvetten, Schichtdicke 1cm, durchgeführt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen führen zu den folgenden Ergebnissen:

1. Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse bestätigen die Richtigkeit der Vorstellung einer Helix-Struktur der Polyäthylenoxide. Die Abhängigkeit des Reaktionsverhaltens vom Polymerisationsgrad findet anhand dieses Modells ihre Deutung. Hieraus ist die Anordnung gleichgerichteter Dipole gut zu ersehen. Erst 7 Äthylenoxidunimere sind danach zur Bildung gleicher Dipolausrichtung befähigt, sodaß infolge optimaler Verhältnisse des Dipolmoments und der Kettendehnung das Polyäthylenoxid vom ungefähren Molekulargewicht 300 (entspr. 7 Äthylenoxidunimeren) die höchste Oxonierung aufzuweisen hat. Die unterschiedlichen Oxonierungsgrade erklären sich aus der Änderung des Dipolmoments bei steigender Polymerisation.
2. Polyäthylenoxide tragen zur Lösungsvermittlung von Jod bei, wobei Jod und Wasser um das freie Elektronenpaar des Äthersauerstoffs konkurrieren. Die Komplexe weisen gegenüber konventionellen Jodzubereitungen neben therapeutischen wertvolle technologische Vorteile auf.
3. Die Kombination von Aussalzeffekt durch Alkaliionen und Dehydratation bei erhöhter Temperatur ermöglicht eine Isolierung der Polyäthylenoxide aus wässriger Lösung und damit eine Trennung von Salzen, Kohlenhydraten, Eiweißstoffen, Sulfonamiden u.a..
4. Im Gegensatz zu Alkaliionen, die einen Aussalzeffekt hervorrufen, sind Erdalkaliionen zu einer Koordination am Äthersauerstoff befähigt und bilden mit geeigneten Anionen stabile Komplexe, deren Beständigkeit mit dem Atomgewicht des Kations zunimmt. Barium erweist sich als besonders reaktionsfähig.
5. Alle hier zur Untersuchung gelangten Anionen sind selbst komplexer Natur und beanspruchen somit einen großen Raum. Lösungsvermittelnde Hydratwassermoleküle werden dadurch

verdrängt, so daß die Oxonierbarkeit eines Polyäthylenoxids von der Raumstruktur, die mit steigender Polymerisation einer Änderung unterliegt, abhängig ist. - Die hier beschriebenen Fällungsreaktionen sind grundsätzlich auch mit oberflächenaktiven Polyäthylenoxid-Addukten durchführbar und können für die Analytik von Tensiden Verwendung finden.

6. Polymerhomologe Polyäthylenoxidgemische lassen sich mit Reineckesalz, das hier erstmalig zur Analyse von Polyäthylenoxiden Verwendung findet, quantitativ trennen. Dadurch wird eine Differenzierung von Salbenzubereitungen, die Gemische hoch- und niedermolekularer Polyäthylenoxide darstellen, ermöglicht.
7. Unter den erarbeiteten Bedingungen wird der Nachweis und die quantitative Bestimmung von Alkaloiden und N-Basen in Polyäthylenoxidzubereitungen mittels Pikrinsäure oder Na-Tetraphenylborat ermöglicht.
8. Die Stabilität der Komplexe mit allen Reaktionspartnern nimmt mit steigendem Polymerisationsgrad, wie sich besonders an der Wechselwirkung der Phenole über Wasserstoffbrücken zeigen läßt, zu. In wässriger Lösung liegt ein Gleichgewicht zwischen locker gebundenem Polyäthylenoxid-Phenol-Komplex und freiem Phenol vor. Es besteht somit in nicht grenzflächenaktiven Polyäthylenoxidzubereitungen mit wenigen Ausnahmen kein Wirkungsverlust phenolischer Arzneistoffe.
9. Durch die endständigen OH-Gruppen der Polyäthylenglykole tritt mit Acetylsalicylsäure eine Alkoholyse ein. Diese wird durch Komplexbindung der entstandenen Salicylsäure an Polyäthylenoxide gefördert. Die größere Beständigkeit hierbei entstehender hochmolekularer Polyäthylenoxid-Salicylsäure-Komplexe führt bei diesen zu einem rascheren Zerfall des Salicylsäureesters. - Bei Einsatz eines Polyäthylenglykol-dimethyläthers erfährt Acetylsalicylsäure eine Stabilisierung.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allswala, N.A. und S. Riegelmann, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Ed. 42, 267 (1953).
2. Andraews, L.J. und R.M. Keefer, Advances inorg. Chem. Radiochem. 3, 91 (1961).
3. Baeyer, A. und V. Villiger, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 2679 (1901).
4. Bellamy, L.J. Ultrarot-Spektrum und chem. Konstitution Steinkopff-Verlag Darmstadt 1966.
5. Bellinger, H. Tenside 2, 295 (1965).
6. Benesi, H.A. und J.H. Hildebrand, J. Amer. chem. Soc. 70, 2832 (1948).
7. Beutner, W. und K. Steiger-Trippi, Schweiz. Apotheker-Ztg. 96, 347 (1958).
8. Bodin, J.J. und A. Taub, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Ed. 44, 296 (1955).
9. Brauer, G. Handbuch der präp. anorg. Chemie. F. Enke Verlag Stuttgart 1954.
10. Brdicka, R. Grundlagen der phys. Chemie. D. Verlag der Wissenschaften Berlin 1965.
11. Briegleb, C. Elektronen-Donator-Acceptorkomplexe. Springer-Verlag 1961.
12. Cantor, A. und M.V. Shelanski, J. Soc. Cosmet. Chemists, 7, 419 (1956).
13. Chakravarty, D.C. und J.L. Lach, Drug Standards 27, 6 (1959).
14. Chwala, A. und A. Martina, Melliand Textilber. 18, 998 (1937).
15. Colwell, C.E. und S.M. Livengood, J. Soc. Cosmet. Chemists, 13, 201 (1962).
16. Connor, T.M. und K.A. Mc. Lauchlan, J. physic. Chem. 69, 1888 (1965).
17. Cross, J.T. Analyst 90, 315 (1965).
18. Czetsch Lindenwald von H., 23. Intern. Kongr. pharmaz. Wissenschaften, Münster 1963. S. 527
19. Donbrow, M. und C.T. Rhodes, J. Pharmacy Pharmacol. 18, 424 (1966).
20. Donbrow, M. und J. Jacobs, J. Pharmacy Pharmacol. 18, Suppl. 92S (1966).
21. Doscher, T.M., G.E. Myers und D.C. Atkins, J. Colloid Sci. 6, 223 (1951).

22. Elias, H.G. Makromolekulare Chem. 103, 214 (1967).
23. Elias, H.G. und R. Bareiss, Chimia (Zürich), 77, 64 (1964).
24. Elias, H.G. und H. Lys, Makromolekulare Chem. 92, 1 (1966).
25. Ewing, G.W. Physikal. Analysen- u. Untersuch.-Methoden der Chemie.
R. Bohmann Industrie- und Fachverlag Wien-Heidelberg 1961.
26. Gautier, J.A. Chemiker-Ztg., 87, 149 (1963).
27. Gavern T. Walker, Seifen-Öle-Fette-Wachse, 90, 629 (1964).
28. Gershenfeld, L. und B. Witlin, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Ed.
39, 489 (1950).
29. Glusker, D.L. und H.W. Thompson, J. chem. Soc. (London), 471 (1955).
30. Grizkova, J.A., P.M. Panitsch und S.S. Wojatzki, Fortschr. Chem.
(Moskau), 34, 1989 (1965).
31. Guttman, D.E. und T. Higuchi, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Ed.
44, 668 (1955).
32. Guttman, D.E. und T. Higuchi, ebenda 45, 659 (1956).
33. Higuchi, T. und J.L. Lach, ebenda 43, 465 (1954).
34. Horsch, W. Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 99, 99 (1960).
35. Hugo, W.B. und J.M. Newton, J. Pharmacy Pharmacol. 15, 731 (1963).
36. Hummel, D. Tenside 1, 116 (1964).
37. Isak, H. Dissertation Univ. München 1963.
38. Klages, F. Liebigs Ann. Chem. 592, 81 (1955).
39. Kling, W. und H. Lange, Kolloid-Z. 127, 19 (1952).
40. Kreuzkamp, N., Dtsch. Apotheker-Ztg. 95, 640 (1955).
41. Kuriyama, K., Kolloid-Z. 181, 144 (1962).
42. Kuroda, J. und M. Kubo, J. Polymer. Sci. 36, 453 (1959).
43. Kutscher, F. und H. Steudel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.
39, 474 (1903).
44. Küttel, D., Gyógyszerezéstudományi Értesítő, 5, 325 (1961).
45. Langbein, G., Kolloid-Z. 203, 1 (1965).
46. Lee Kum-Tatt, Analytica chim. Acta (Amsterdam) 24, 397 (1961).
47. Levins, R.J. und R.M. Ikeda, Analytic. Chem. 37, 671 (1965).
48. Luck, W., Fortschr. chem. Forsch. 4, 653 (1964).
49. Marcus, A.D., Drug Cosmet. Ind. 79, 456 (1956).
50. Marsch, J.E., J. chem. Soc. (London) 97, 2298 (1910).
51. Meerwein, H., J. prakt. Chem. 147, 257 (1937).
52. Meerwein, H., ebenda 154, 83 (1939).

53. Mitchell, A.G. und L.S.C.Wan, J.Amer.pharmac.Assoc., sci.Ed. 53, 1467 (1964).
54. Miyazawa, T., J.chem.Physics 35, 693 (1961).
55. Miyazawa, T., ebenda 37, 2764 (1962).
56. Moser, B., Dissertation Univ.München 1960.
57. Müh, G., Makromolekulare Chem. 77, 64 (1964).
58. Mulley, B.A., Advances Pharmac.Sci. 1, 173 (1964).
- 58a. Münzel, K., Dtsch.Apotheker-Ztg. 107, 1312 (1967).
59. Nemethy, G. und H.A.Scheraga, J.chem.Physics 36, 3382 (1962).
60. Nemethy, G. und H.A.Scheraga, ebenda 36, 3401 (1962).
61. Neu, R., Seifen-Öle-Fette-Wachse 84, 167 (1958).
62. Osol, A. und C.Pines, J.Amer.pharmac.Assoc., sci.Ed. 41, 634 (1952).
63. Patel, N.K. und N.E.Foss, J.pharmac.Sci. 53, 94 (1964).
64. Pauling, L., J.Chim.physique 46, 435 (1949).
65. Poethke, W. und W.Gebert, Pharmaz.Zentralhalle Deutschland 101, 607 (1962).
66. Price, F.P. und R.W.Kilb, J.Polymer.Sci. 57, 395 (1962).
67. Reichert, B., Dtsch.Apotheker-Ztg. 56, 233 (1941).
68. Riegelmann, S., J.Amer.pharmac.Assoc., sci.Ed. 49, 339 (1960).
69. Rösch, M., Kolloid-Z. 147, 80 (1956).
70. Rösch, M., Melliand Textilber. 38, 319 (1957).
71. Rösch, M., Fette Seifen einschl.Anstreichmittel 65, 223 (1963).
72. Sauter, E. Z.physik.Chem. 21, 161 (1933).
73. Schönfeld, N. Oberflächenaktive Anlagerungsprodukte des Äthylenoxids, Stuttgart 1959.
74. Seher, A. Fette Seifen einschl.Anstrichmittel 63, 617 (1961).
75. Springer, R. und H.Isak, Z.Lebensmittel-Unters.u.-Forsch. 125, 428 (1964).
76. v.Stakelberg, Kling, Benzel und Wilke, Kolloid-Z. 135, 67 (1954).
77. Staudinger, H. und A.Lohmann, Liebigs Ann.Chem. 505, 41 (1933).
78. Stauff, J., Kolloidchemie S.344 Berlin-Göttingen-Heidelberg Springer Verlag 1960.
79. Tadokoro, H. Makromolekulare Chem. 73, 109 (1964).
80. Thoma, K., R.Rombach und E.Ullmann, Scientia pharmac. 32, 216 (1964).
81. Ullmann, E., Dtsch.Apotheker-Ztg. 106, 659 (1966).
82. Vollmert, B., Grundriß der makromolekularen Chemie, Springer Verlag 1962.

- 83. Weddenburn, D.L., *Advances Pharmac.Sci.* 1, 234 (1964).
- 84. Weinland, R., *Einführung in die Chemie der Komplexverbindungen*, F.Enke Verlag Stuttgart 1924.
- 85. West, R. und D.L.Powell, *J.Amer.chem.Soc.* 86, 3227 (1964).
- 86. Wilson, J.B., *J.Assoc.off.agric.Chemists* 37, 379 (1954).
- 87. Wittig, G., *Liebigs Ann.Chem.* 563, 110 (1949).
- 88. Wurzschnitt, B., *Z.analyt.Chem.* 130, 105 (1950).
- 89. *Brit.Patentschrift* 6.412.604 3.Mai 1965.
- 90. *USA Patentschrift* 2.759.869 21.Aug.1956.
- 91. *USA Patentschrift* 2.989.434 20.Jun.1961.

LEBENS LAUF

Rainer Lang

geboren am 2. Oktober 1938 in
Weilheim/Oberbayern als Sohn des
Steuerrats Johann Lang und seiner
Ehefrau Magdalena geb. Lautenbacher
1945-1949 Volksschule, Weilheim/Obb.
1949-1955 Humanistisches Gymnasium,
Benediktiner-Abtei Schäftlarn
1955-1958 Humanistisches Gymnasium,
Weilheim Obb.

Schulbildung:

Reifeprüfung:

Juli 1958 in Weilheim

Berufsausbildung:

Pharmazeutisches

Praktikum:

1958-1960 Stadt-Apotheke Weilheim/Obb.

Pharmazeutisches

Vorexamen:

September 1960 in München

Studium der Pharmazie: SS1961-WS1963/64, Universität München

Pharmazeutisches

Staatsexamen:

Mai 1964 in München

Kandidatenzeit:

Juli 1964 bis November 1964, Stadt-
Apotheke Oberviechtach/Opf.

Wissenschaftliche

Arbeit:

November 1964 bis Juli 1967 unter der
Anleitung von Herrn Prof.Dr.R.SPRINGER
am Institut für Pharmazie und Lebens-
mittelchemie der Universität München,
Direktor: Prof. Dr.Dr.h.c.E.BAMANN

Berufliche Tätigkeit:

Seit November 1964 bin ich mit der
Verwaltung einer wissenschaftlichen
Assistentenstelle am gleichnamigen
Institut betraut.

